
VALUTAZIONE DELL'EFFICACIA DEI DIVERSI SCHEMI DI VACCINAZIONE CONTRO IL COVID-19 IN ADULTI E BAMBINI IN 5 PAESI EUROPEI

Elisa Martin Merino, Mar Martin, Belen Castillo – Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios - AEMPS

Fabio Riefolo – Teamit Institute, S.L.

Rosa Gini – Agenzia regionale di Sanità - ARS

Tiago Vaz – University Medical Center Utrecht - UMCU

Lamiae Grimaldi – l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris - APHP

Olaf Klungel – Utrecht University - UU

DOMANDA

Attraverso l'uso di *real-word-data* da 6 database sanitari elettronici di 5 paesi europei, quali informazioni sulla efficacia e declino dell'immunità di diversi programmi di vaccinazione anti-COVID-19 primaria (1a e 2a dose) e di richiamo (3a dose) possiamo ottenere?

CONTESTO DELLA DOMANDA

I dati sull'efficacia nel mondo reale hanno dimostrato che la protezione dei vaccini COVID-19 contro l'infezione grave da SARS-CoV-2 è elevata nel breve termine, ma diminuisce nel tempo, anche a seconda delle varianti del virus. L'efficacia del vaccino (VE) può variare a seconda del tipo di vaccino (ad esempio, tra piattaforme mRNA o adenovirali). La combinazione di diversi vaccini anti-COVID-19 (schemi di vaccinazione eterologhi) per la campagna vaccinale primaria e/o i richiami è stata applicata in diversi paesi o regioni, nonostante l'efficacia dei programmi eterologhi non sia stata pienamente compresa al di là dei dati clinici immunogenici [1-8].

Con la sua capacità di eludere l'immunità e causare reinfezioni, la variante Omicron di SARS-CoV-2 è diventata dominante in tutto il mondo e ha portato alla più alta incidenza di COVID-19 di sempre, anche nei paesi con elevata copertura di vaccinati, aumentando così anche i ricoveri ospedalieri e i casi di esiti gravi di COVID-19 nelle popolazioni pediatriche, in particolare in presenza di diverse comorbidità [8].

Informazioni ottenute attraverso l'uso di *real-word-data* (RWD) sulla VE per bambini e adolescenti in Europa son limitate. Ulteriori prove sulla validità dei programmi di vaccinazione omologhi (uso dello stesso vaccino anti-COVID-19 per la vaccinazione primaria e la dose di richiamo) ed eterologhi (uso di vaccini anti-COVID-19 diversi per la vaccinazione primaria o la dose di richiamo) sia nella popolazione adulta che

in quella pediatrica sono necessarie. Queste informazioni possono solo continuare ad alimentare la preparazione delle autorità di regolamentazione nazionali e centrali in caso di situazioni decisionali urgenti.

Durante la campagna vaccinale contro il SARS-CoV-2, nel Maggio 2022, l'agenzia europea del Farmaco (EMA) ha lanciato un bando pubblico con lo scopo di complementare informazioni sulla efficacia del declino dell'immunità post-vaccinazione di diversi programmi di vaccinazione anti-COVID-19 primaria (1a e 2a dose) e di richiamo (3a dose) con l'uso di RWD. Il bando è stato vinto da un progetto denominato "CoVE" (*Effectiveness of heterologous and booster COVID-19 vaccination in 5 European countries, using a cohort approach in children and adults with a full primary COVID-19 vaccination regimen*) nell'ambito del contratto di servizio EMA/2020/46/TDA/L5.06. CoVE è stato uno studio condotto da parte della rete di ricerca "EU-PE&PV network", una partnership accademica pubblica di farmaco-epidemiologia e farmacovigilanza, e coordinata scientificamente dall'agenzia regolatoria per medicinali e dispositivi medici "AEMPS" (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios) in collaborazione con la rete "VAC4EU" (Vaccine Monitoring Collaboration for Europe).

Durante lo studio è stata indagata la VE e il declino dell'immunità di diversi programmi di vaccinazione con vaccini Comirnaty (PF), Spikevax (MD) e Vaxzevria (AZ) nella prevenzione di diversi esiti di malattia correlati al COVID-19. I seguenti studi sulla VE sono stati effettuati:

- negli adulti (>17 anni) tra vaccinazioni primarie (1a e 2a dose) eterologhe e omologhe;
- negli adolescenti (12-17 anni) tra vaccinazioni primarie (1a e 2a dose) eterologhe e omologhe;
- nei bambini (5-14 anni) tra vaccinazioni primarie omologhe (1a e 2a dose uguali) e non vaccinati;
- negli adulti con vaccinazioni primarie omologhe (1a e 2a dose uguali), comparando con individui con un richiamo omologo (1a, 2°, e 3a dose uguali) e un richiamo eterologo (1a e 2a dose uguali, 3° dose diversa), rispetto a quelli senza alcuna dose di richiamo;
- negli adolescenti con vaccinazioni primarie omologhe (1a e 2a dose uguali), comparando individui con un richiamo omologo (1a, 2°, e 3a dose uguali) e un richiamo eterologo (1a e 2a dose uguali, 3° dose diversa), rispetto a quelli senza alcuna dose di richiamo;
- negli adulti con vaccinazioni primarie eterologhe (1a e 2a dose diverse), comparando individui con qualsiasi dose di richiamo (3a dose) rispetto a quelli senza alcuna dose di richiamo;

- negli adolescenti con vaccinazioni primarie eterologhe (1a e 2a dose diverse), comparando individui con qualsiasi dose di richiamo (3a dose) rispetto quelli senza alcuna dose di richiamo.

Per tutti gli individui senza infezione da COVID-19 precedente alla vaccinazione, la VE è stata stimata per:

- marca di vaccino dello schema primario omologo (1a e 2a dose uguali), le diverse combinazioni nello schema eterologo (1a e 2a dose diverse) e con la dose di richiamo (3a dose);
- categorie di età;
- tempo trascorso da un regime di vaccinazione primaria completo (ricezione della 2a dose) o richiamo (ricezione 3a dose) tra i gruppi confrontati;
- tra sottogruppi clinici associati a un rischio elevato di COVID-19 grave (pazienti immunocompromessi e pazienti con cancro, trapianti, grave malattia renale e sindrome di Down).

Per i pazienti con COVID-19 precedente alla vaccinazione, è stata stimata la VE complessiva di diversi schemi vaccinali contro COVID-19 grave e decesso correlato a COVID-19. Inoltre, è stata stimata la VE rispetto alla mortalità per tutte le cause negli adulti di età ≥ 60 anni con un regime primario (1a e 2a dose), completo (omologo o eterologo) tra quelli con qualsiasi dose di richiamo (3a dose) e quelli senza alcun richiamo vaccinale.

Lo studio ha aderito al Codice di Condotta ENCePP. Questa infrastruttura etica e tecnica assicura che il progetto sia stato condotto con standard alti di trasparenza e indipendenza scientifica. Prima dell'estrazione dati, il protocollo dello studio è stato caricato sul registro online EU PAS Register, nella scheda EUPAS47725 [9]. Il rapporto finale dello studio è disponibile sullo stesso registro, e sulla piattaforma Zenodo [10]. Un manoscritto tratto dal rapporto è stato pubblicato sulla rivista "Vaccine" [11]. In questa scheda descriviamo quali analisi sono state eseguite e quale evidenza è stata ottenuta da CoVE durante il suo svolgimento (Maggio-Novembre 2022).

COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

È stato condotto uno studio di coorte retrospettivo per stimare la VE di diversi schemi di vaccinazione COVID-19 e il declino della loro protezione, utilizzando diversi esiti correlati all'infezione da SARS-CoV-2: (i) COVID-19 non grave, (ii) COVID-19 grave e (iii) COVID-19 con decesso. Lo studio si è concentrato sul periodo che va dall'inizio della campagna di vaccinazione (dicembre 2020) agli ultimi dati disponibili dalle fonti di dati partecipanti (che vanno da dicembre 2021 a febbraio 2022). Pertanto, ha coperto principalmente i periodi della variante del

virus SARS-CoV-2 predominante Delta-Omicron all'interno del regime vaccinale completo (primo schema vaccinale, 1a e 2a dose, e dosi di richiamo, 3a dose).

Abbiamo utilizzato retrospettivamente i dati di 6 database sanitari elettronici nell'Europa meridionale, settentrionale e occidentale: il database sanitario locale italiano di Caserta (IT-INSPIRE srl), il database italiano della Società Servizi Informatici (IT-PEDIANET), il database spagnolo della ricerca farmacoepidemiologica per il sistema sanitario pubblico (ES-BIFAP), il database spagnolo del Sistema d'Informació per el Desenvolupament de la Investigació en Atenció Primària (ES-SIDIAP), il database olandese PHARMO Database Network (NL-PHARMO) e il British Clinical Practice Research Datalink (UK-CPRD) Aurum.

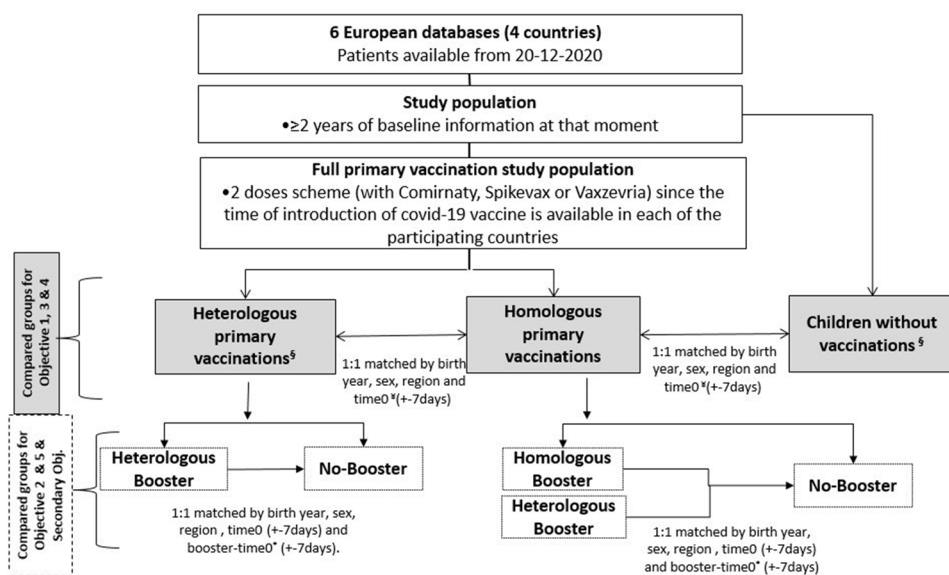
I partecipanti allo studio sono stati confrontati con accoppiamenti 1:1, abbinamento selezionato in base (**Figura 1**):

- alla data di vaccinazione di interesse (2a vaccinazione, definita come “tempo 0”, per l'analisi dello schema di vaccinazione primaria; 3a vaccinazione, definita come “tempo di richiamo 0” per l'analisi della vaccinazione di richiamo);
- alla data della 1a dose di vaccino ed al marchio del vaccino della 1a dose, ovvero Comirnaty (PF), Spikevax (MD) e Vaxzevria (AZ);
- all'età;
- al sesso;
- alla regione geografica;
- al sottogruppo clinico dei vaccinati;
- all'infezione da SARS-CoV-2 prima della 1a dose di vaccinazione.

Per i programmi di vaccinazione primaria (1a e 2a dose), la data di ingresso nella coorte di studio (tempo 0) era la data in cui il partecipante ha ricevuto la 2a dose. Per le vaccinazioni di richiamo (3a dose), la data di ingresso nella coorte (tempo di richiamo 0) era la data in cui il partecipante ha ricevuto la 3a dose. Per i comparatori che non hanno ricevuto la 3a dose, è stata utilizzata per il confronto la stessa data di calendario dell'individuo abbinato che aveva ricevuto la dose di richiamo (3a dose, “tempo di richiamo 0”). Bambini e preadolescenti sono stati definiti come “non vaccinati” fino alla data di ricezione della 1a dose di vaccino COVID-19, quindi potenzialmente selezionati come individuo di controllo non vaccinato. I partecipanti sono stati considerati come “aventi un regime di vaccinazione primaria completo” quando la registrazione di una 2a dose di vaccino COVID-19 era presente dopo più di 19 giorni dalla 1a dose. Gli individui sono stati definiti come vaccinati con dose di richiamo (3a dose, omologhe o eterologhe) dalla data di ricezione della 3a dose di vaccino se avvenuta almeno 28 giorni dopo la 2a dose.

I partecipanti sono stati definiti come non vaccinati con dose di richiamo (3a dose) fino alla effettiva data di somministrazione della 3a dose di vaccino, e quindi potenzialmente selezionati come individui di controllo senza dosi di richiamo fino a quel momento. Tra gli individui con schemi di vaccinazione completi (ricezione di 3 dosi), sono state identificate separatamente sia le vaccinazioni primarie (1a e 2a dose) omologhe e eterologhe sia le coorti di vaccinati e non vaccinati con dose di richiamo (3a dose). Lo schema di selezione dei partecipanti è raffigurato nella **Figura 1**.

Figura 1
Schema di selezione dei partecipanti allo studio CoVE da tutte le sorgenti di dato



*Time0 is the time of 2nd vaccination for 2 dose regimens (homologous or heterologous);

*Booster-time0 is the time of 3rd vaccination for two dose regimens.

[§]Heterologous primary vaccinations recorded in **children** will be identified and analysed against no vaccination if numbers allow.

Effectiveness analysis will be **stratified** by children, adolescent and adults and patients with and without prior covid-19 infection

La media matematica del rischio (detta hazard ratio, “HR”) di avere diversi esiti correlati all’infezione da SARS-CoV-2 (COVID-19 non grave, COVID-19 grave e COVID-19 con decesso) è stato calcolato usando modelli statistici specifici (modelli di Cox ponderati in base alla probabilità inversa – “IPW” con intervalli di confidenza “CI” al 95%). I valori della VE (%) sono stati aggiustati e stimati matematicamente (come “1 - HR aggiustato, poi moltiplicato per 100”).

Sono stati identificati tre periodi principali delle varianti di SARS-CoV-2 (pre-Delta, Delta e Omicrons) specificamente per ogni paese partecipante (**Tabella 1**).

Tabella 1

Periodo delle varianti genetiche dominanti di SARS-CoV-2 (che raggiungono il 50% del totale dei campioni sequenziati) nei diversi paesi dello studio CoVE

Country	Delta dominant start date	Omicron dominant start date
Spain		
Italy		
Netherlands	04/07/2021	03/01/2022
France		
UK	24/05/2021	

Inoltre, in CoVE, sono state anche eseguite metanalisi a effetti casuali, utilizzando le principali stime rispetto agli esiti gravi di COVID-19 da ciascuna fonte di dati, per sottogruppi clinici e per popolazioni sia adulte che pediatriche. Inoltre, è stata eseguita un'analisi di sensibilità limitata ai pazienti con precedenti test negativi per SARS-CoV-2 per controllare il "bias" di sorveglianza.

Tra le diversi coorti dello studio, oltre 20 milioni di adolescenti e adulti con un programma di vaccinazione primaria completo (ricezione della 1a e della 2a dose) e con dai 3 ai 6 mesi di controllo post-vaccinazione ("follow-up") sono state identificate tra tutte le fonti di dati dello studio. È stato possibile abbinare tra il 24-51% della popolazione per il programma di vaccinazione eterologo (2 o 3 dosi diverse) e circa lo 0,5-1,5% per il programma omologo (2 o 3 dosi uguali) tra le basi di dati partecipanti. La maggior parte degli adulti e degli adolescenti era esente da infezione da SARS-CoV-2 prima della vaccinazione (tra l' 58-95% per tutte le fonti di dati). Durante il periodo di studio tra tutte le basi di dati, circa 308.000 bambini con 3 mesi di follow-up sono stati vaccinati con due dosi e inclusi nello studio. Sulla base dei criteri di abbinamento, un totale di 295.573 bambini sono stati confrontati per il programma di vaccinazione primaria (1a e 2a dose, 95% del totale dei bambini tra tutte le basi di dati). Tra i tutti bambini abbinati, il 97% non aveva contratto in precedenza l'infezione da SARS-CoV-2.

RISPOSTA ALLA DOMANDA

In generale, i nostri risultati supportano la raccomandazione delle istituzioni sanitarie di mescolare diversi marchi di vaccini per la 2a dose, in particolare per coloro che sono stati vaccinati prima con il marchio AZ, poiché non sono state riscontrate maggiori differenze di VE tra schemi di vaccinazione primaria omologhi (1a e 2a dose uguali) ed eterologhi (1a e 2a dose diverse) contro eventi gravi e non gravi. Ciò è in linea con studi clinici pubblicati in precedenza su piccola scala [12-13].

Indipendentemente dalla storia vaccinale precedente, le dosi di richiamo (3a dose) con vaccini a mRNA (marchio PF o MD) hanno offerto una chiara protezione contro eventi gravi post-infezione, sia nella popolazione adulta generale che nei soggetti più vulnerabili, aggiungendo evidenze positive per questi soggetti a rischio più elevato di COVID-19 grave, e supportando precedenti osservazioni in studi clinici per adulti [3, 8, 14-15].

In generale, abbiamo osservato un calo dell'immunità dopo i primi 1-6 mesi dopo la vaccinazione.

I nostri dati deducono che la vaccinazione primaria completa ha protetto i bambini di 12-14 anni da ospedalizzazione dovuta al COVID-19 durante i periodi delle varianti Delta e Omicron in Spagna, compresi anche i bambini immunocompromessi.

Non sono disponibili però conclusioni chiare per i vaccinati di età tra 5-11 anni poiché non sono stati riscontrati casi gravi nel nostro studio. Pertanto, ulteriori studi più ampi e specifici sui bambini sono necessari. Oltre alle prove sui vaccini COVID-19 qui riportate, utili per la valutazione del rapporto rischio-beneficio di questi prodotti, un'interpretazione cauta di questi risultati deve essere considerata. Infatti, prima di tutto, un'ampia riduzione delle notifiche di infezione di SARS-CoV-2 durante gli ultimi mesi del 2021 è globalmente avvenuta a causa dell'uso spiccato di test per COVID-19 a casa. Inoltre, ci sono state differenze nella scelta della campagna vaccinale tra i paesi partecipanti a questo studio che possono avere un effetto sui risultati. Bisogna anche considerare che non è stato possibile produrre risultati esaustivi per valutare la efficacia vaccinale con sottovarianti Omicron del virus. Pertanto, stime aggiornate di VE in tutte le fasce d'età sulle reinfezioni gravi post-vaccinazione sarebbero utili per avere informazioni complementari e globalmente più informative. Un riassunto dei principali risultati ottenuti da CoVE per schemi di vaccinazione e fasce di età è riportato di seguito.

ADULTI, VACCINAZIONE PRIMARIA (1A E 2A DOSE):

È stato possibile abbinare 89.528 coppie di adulti. Nel complesso, le vaccinazioni primarie omologhe (1a e 2a dose uguali) hanno mostrato una VE leggermente inferiore rispetto ai regimi eterologhi (1a e 2a dose diverse) contro sintomi di COVID-19 non grave, soprattutto in individui vaccinati principalmente con AZ come 1a dose. Principalmente nella base di dati ES-BIFAP, una VE inferiore con vaccinazione omologa è stato più evidente durante i periodi Delta (VE = -39%) rispetto a Omicron (VE = -24%). Non sono state osservate differenze tra diversi schemi di vaccinazione primaria per COVID-19 grave e non sono stati trovati un numero sufficiente di casi di decesso con COVID-19 da poter analizzare.

ADOLESCENTI, VACCINAZIONE PRIMARIA (1A E 2A DOSE):

Abbiamo potuto abbinare 1.329 coppie tra adolescenti. Considerando il COVID-19 non grave, non sono state trovate differenze nelle stime di VE confrontando vaccinazioni primarie omologhe ed eterologhe. Le piccole dimensioni della popolazione campione hanno impedito la stima di VE relativa agli altri esiti gravi associati al COVID-19.

BAMBINI, VACCINAZIONE PRIMARIA (1A E 2A DOSE):

Sono stati abbinati 287.000 bambini in assenza di COVID-19 pre-vaccinazione. Considerando il COVID-19 non grave, le 2 dosi primarie omologhe di entrambi i vaccini mRNA (PF o MD) hanno mostrato una VE variabile (dal 29% al 77%) durante il periodo della variante Delta del virus rispetto agli individui non vaccinati. La durata della VE è stata calcolata di 4-5 mesi. Durante il periodo della variante Omicron, la VE è però diminuita (dal 77% al 42%) nella base di dati IT-INSPIRE ed passata ad un maggior rischio di infezione da SARS-CoV-2 non grave in ES-BIFAP (dal 29 al -44%). La protezione contro il COVID-19 grave è stata riscontrata alta (VE >90%) in ES-SIDIAP durante il periodo Delta ed in ES-BIFAP (VE circa del 50%) per il vaccino PF rispetto agli individui non vaccinati. Le piccole dimensioni della popolazione campione hanno impedito la stima della durata della VE relativa ad altre basi di dati, oltre a impedire conclusioni su altre marche di vaccini e COVID-19 associato a decesso.

ADULTI, VACCINAZIONE DOSE DI RICHIAMO (3° DOSE)

Sono stati abbinati 5,6 milioni di adulti senza infezione da SARS-CoV-2 precedente. Tra 5 basi di dati, la VE contro COVID-19 non grave variava dal 31 al 69% per i richiami omologhi (3 dosi uguali) e dal 42 al 70% per i richiami eterologhi (3a dose diversa da 1a e 2a dose), indipendentemente dal marchio del vaccino. Considerando il COVID-19 grave, i richiami eterologhi (3a dose diversa da 1a e 2a dose), indipendentemente dal marchio del vaccino, hanno mostrato una VE tra il 73-81% rispetto a individui con solo 2 dosi di vaccino, mentre i richiami omologhi tra il 42-67%, sempre rispetto ai rispettivi controlli senza 3a dose. La protezione contro i decessi per COVID-19 è stata simile tra i programmi omologhi ed eterologhi (VE tra 70-88%). La durata dell'immunizzazione varia da 1 a 6 mesi tra le basi di dati e gli eventi, indipendentemente dallo schema di vaccinazione. Non sono state identificate differenze di VE durante i periodi Delta e Omicron.

ADOLESCENTI, VACCINAZIONE DOSE DI RICHIAMO (3° DOSE)

Tra 5 basi di dati, abbiamo abbinato 17.652 coppie di adolescenti. Considerando esiti di COVID-19 non grave, per vaccinazione primaria omologa (1a e 2a dose

uguale), la VE delle dosi di richiamo omologhe (3 dosi uguali) variava dal 35 al 67% tra i marchi di vaccini e le fonti di dati se comparata a individui senza 3a dose. Invece, la VE dei richiami eterologhi è stata riscontrata del 48% in ES-BIFAP (l'unica fonte di dati in cui sono stati trovati richiami eterologhi) per PF come 1a e 2a dose e MD come 3a dose, sempre rispetto ai rispettivi individui di controllo non sottoposti a richiamo vaccinale (3a dose). Non sono state identificate differenze di VE durante i periodi Delta dovute alle ristrette dimensioni dei campioni tra le basi di dati. Durante la predominanza di variante Omicron, la VE in ES-BIFAP era del 44% per i richiami vaccinali omologhi mentre è stata riscontrata leggermente maggiore per quelli eterologhi, ovvero del 51%. A causa del basso numero molto basso di casi riscontrati (<5), non è stata stimata alcuna VE per vaccinati con 3 dosi ma con schemi primari eterologhi (1a e 2a dose diverse), COVID-19 grave e decesso.

Riferimenti bibliografici

- [1] Andrews N, Tessier E, et al. Duration of Protection against Mild and Severe Disease by Covid-19 Vaccines. *N Engl J Med* 2022;386:340-350. doi: 10.1056/NEJMoa21154812022.
- [2] Pouwels KB, Pritchard E, et al. Effect of Delta variant on viral burden and vaccine effectiveness against new SARS-CoV-2 infections in the UK. *Nature Medicine* 2021;27: 2127–2135. doi: <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01548-7>.
- [3] Bernal JL, Andrews N, et al. Effectiveness of the Pfizer-BioNTech and Oxford-AstraZeneca vaccines on covid-19 related symptoms, hospital admissions, and mortality in older adults in England: BMJ 2021; 373. Doi: <https://www.bmj.com/content/373/bmj.n1088>.
- [4] Hyams C, Marlow R, et al. Effectiveness of BNT162b2 and ChAdOx1 nCoV-19 COVID-19 vaccination at preventing hospitalisations in people aged at least 80 years: a test-negative, case-control study. *Lancet Infect Dis* 2021; 21(11):1539–48. doi: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00330-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00330-3).
- [5] Pritchard E, Matthews PC, et al. Impact of vaccination on new SARS-CoV-2 infections in the United Kingdom. *Nature Medicine* 2021;27:1370–1378. Doi: <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01410-w>.
- [6] Vasileiou E, Simpson CR, Shi T, et al. Interim findings from first-dose mass COVID-19 vaccination roll-out and COVID-19 hospital admissions in Scotland: a national prospective cohort study. *The Lancet* 2021;397(10285):1646–57. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00677-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00677-2).
- [7] Lopez Bernal J, Andrews N, et al. Effectiveness of Covid-19 Vaccines against the B.1.617.2 (Delta) Variant. *N Engl J Med* 2021;385:585-594. doi: 10.1056/NEJMoa2108891.

- [8] Andrews N, Stowe J, et al. Effectiveness of BNT162b2 COVID-19 booster vaccine against covid-19 related symptoms and hospitalization in England. *Nat Med.* 2022;28:831–837. doi: <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01699-1> .
- [9] Effectiveness of heterologous and booster Covid-19 vaccination in 5 European countries, using a cohort approach in children and adults with a full primary Covid-19 vaccination regimen (Covid Vaccines Effectiveness (CoVE)). EU PAS number: EUPAS47725. <https://catalogues.ema.europa.eu/node/3544/administrative-details>.
- [10] Martín-Merino, E, Riefolo, F, Vaz, T, Grimaldi, L, Gini, R, et al. Covid Vaccines Effectiveness (CoVE) Effectiveness of heterologous and booster COVID-19 vaccination in 5 European countries, using a cohort approach in children and adults with a full primary COVID-19 vaccination regimen. Zenodo 2023. Doi: <https://doi.org/10.5281/zenodo.7858776>.
- [11] Riefolo F, Castillo-CanoB, et al. Effectiveness of homologous/heterologous booster COVID-19 vaccination schedules against severe illness in general population and clinical subgroups in three European countries. *Vaccine* 2023; 41,47: 7007-7018. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2023.10.011>.
- [12] Jin P, Li J, et al. Immunological surrogate endpoints of COVID-2019 vaccines: the evidence we have versus the evidence we need. *Signal Transduction and Targeted Therapy* 2021 6:1 [Internet]. 2021 Feb 2 [cited 2023 Apr 21];6(1):1–6. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41392-021-00481-y>
- [13] Feng S, Phillips DJ, et al. Correlates of protection against symptomatic and asymptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nature Medicine* 2021; 27(11):2032–40. doi: <https://www.nature.com/articles/s41591-021-01540-1>.
- [14] ECDC. COVID-19 vaccine effectiveness in adolescents aged 12–17 years and interim public health considerations for administration of a booster dose. 2022. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/covid-19-vaccine-effectiveness-adolescents-and-interim-considerations-for-booster-dose>.
- [15] Andrews N, Stowe J, et al. Covid-19 Vaccine Effectiveness against the Omicron (B.1.1.529) Variant. *N Engl J Med* 2022;386:1532-1546. Doi: 10.1056/NEJMoa2119451.