

Destinato agli operatori sanitari



Caratteristica

I vaccini covid-19 salveranno vite? Le prove attuali non sono progettate per dircelo

BMJ 2020 ; 371 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.m4037> (pubblicato il 21 ottobre 2020) Cicalo come: BMJ 2020; 371: m4037

Editoriale collegato

[Rilasciati i protocolli di sperimentazione del vaccino Covid-19](#)

Leggi la nostra ultima copertura sull'epidemia di coronavirus

Peter Doshi , editore associato

Il BMJ

pdoshi@bmj.com

Il mondo ha scommesso la fattoria sui vaccini come soluzione alla pandemia, ma le prove non sono focalizzate sul rispondere alle domande che molti potrebbero supporre che siano. Rapporti di **Peter Doshi**

Mentre le sperimentazioni di fase III dei vaccini covid-19 raggiungono le iscrizioni target, i funzionari hanno cercato di proiettare calma. Lo zar statunitense del coronavirus Anthony Fauci e la leadership della Food and Drug Administration hanno offerto assicurazioni pubbliche che verranno seguite le procedure stabilite. **1 2 3 4** Solo un vaccino "sicuro ed efficace" sarà approvato, dicono, e nove produttori di vaccini hanno rilasciato una rara dichiarazione congiunta in cui si impegna a non richiedere prematuramente la revisione normativa. **5**

Ma cosa significherà esattamente quando un vaccino viene dichiarato "efficace"? Al pubblico questo sembra abbastanza ovvio. "L'obiettivo principale di un vaccino covid-19 è impedire alle persone di ammalarsi e morire molto", ha detto senza mezzi termini una trasmissione della National Public Radio. **6**

Peter Hotez, decano della National School of Tropical Medicine del Baylor College of Medicine di Houston, ha detto: "Idealmente, vuoi che un vaccino antivirale faccia due cose. . . in primo luogo, ridurre la probabilità di ammalarsi gravemente e andare in ospedale, e due, prevenire l'infezione e quindi interrompere la trasmissione della malattia ". **7**

Tuttavia, nemmeno gli attuali studi di fase III sono stati impostati per dimostrarlo (**tabella 1**). Nessuno degli studi attualmente in corso è progettato per rilevare una riduzione di esiti gravi come ricoveri ospedalieri, uso di cure intensive o decessi. Né i vaccini vengono studiati per determinare se possono interrompere la trasmissione del virus.

	Moderna	Pfizer	AstraZeneca (Stati Uniti)	AstraZeneca (Regno Unito)	
Nome del vaccino	mRNA-1273	BNT162	AZD1222	AZD1222	/
Registrazione N	NCT04470427	NCT04368728	NCT04516746	NCT04400838 (Regno Unito), NCT04536051 (Brasile), NCT04444674 (Sud Africa)	†
Iscrizione di destinazione	30 000	43 998	30 000	19 330	
Età ammissibili	18+	12+	18+	5-12, 18+	
Protocollo disponibile al pubblico	Y	Y	Y	N [†]	

Notevoli popolazioni escluse:

Bambini e adolescenti	Escluso	Molti esclusi	Escluso	13-17 esclusi	
Pazienti immunocompromessi	Escluso	Escluso	Escluso	Escluso	
Donne incinte o che allattano	Escluso	Escluso	Escluso	Escluso	

Endpoint sottoposti a studio formale[†]:

Prevenzione della malattia sintomatica in soggetti vaccinati	Y	Y	Y	Y	
Riduzione della grave covid-19 (ricovero ospedaliero, terapia intensiva o morte)	N	N	N	N [†]	

	Moderna	Pfizer	AstraZeneca (Stati Uniti)	AstraZeneca (Regno Unito)
Interruzione della trasmissione (diffusione da persona a persona)	N	N	N	N

- * Questo studio randomizza separatamente un vaccino inattivato SARS-CoV-2 (cellula Vero) prodotto dal Wuhan Institute of Biological Products Co e dal Beijing Institute of Biological Products Co.
- † AstraZeneca ha rilasciato il protocollo per la sua sperimentazione negli Stati Uniti in fase di stallo, ma non la sua sperimentazione nel Regno Unito, Brasile e Sud Africa.
- ‡ Gli endpoint "in corso di studio formale" includono quelli elencati come esiti primari in ClinicalTrials.gov, protocolli di studio pubblicamente disponibili o quelli non elencati come esiti primari, ma la società ha confermato che lo studio è sufficientemente potenziato per trovare un effetto (se esiste).
- § Sinopharm elenca "l'incidenza dei casi di COVID-19" come endpoint primario di efficacia nella sua voce ClinicalTrials.gov.
- ¶ La registrazione di prova ([NCT04444674](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04444674)) elenca il seguente endpoint primario: "Determinare se c'è una riduzione della malattia COVID-19 grave e non grave negli adulti HIV-negativi." Ciò suggerisce un risultato composito che include una malattia non grave.

Tabella 1

Caratteristiche degli studi in corso sul vaccino di fase III covid-19

Valutazione di una malattia lieve, non grave

In un'intervista a settembre, il redattore capo di Medscape, Eric Topol, ha riflettuto su ciò che conta come un "evento" registrato nelle sperimentazioni sui vaccini. "Non stiamo parlando solo di una lieve infezione positiva alla PCR [test di reazione a catena della polimerasi]. Deve essere una malattia da moderata a grave per qualificarsi come un evento, giusto?" chiese. [8](#)

"Esatto", ha concordato il suo ospite, Paul Offit, un vaccinologo che fa parte del comitato consultivo della FDA che potrebbe infine raccomandare i vaccini per la licenza o l'autorizzazione all'uso di emergenza.

Ma non va bene. In tutti gli studi di fase III in corso per i quali sono stati rilasciati i dettagli, le infezioni confermate in laboratorio anche con sintomi lievi si qualificano come conformi alla definizione dell'endpoint primario. [9](#) [10](#) [11](#) [12](#) Negli studi di Pfizer e Moderna, ad esempio, le persone con solo una tosse e un test di laboratorio positivo porterebbero quegli studi un evento più vicino al loro completamento. (Se lo studio in corso di AstraZeneca nel Regno Unito è progettato in modo simile al suo studio statunitense "in pausa" per il quale la società ha rilasciato i dettagli, una tosse e febbre con test PCR positivo sarebbero sufficienti.)

Parte del motivo potrebbe essere il numero. Una malattia grave che richiede il ricovero ospedaliero, che si verifica solo in una piccola frazione dei casi sintomatici di covid-19, sarebbe improbabile che si verifichi in numero significativo negli studi. I dati pubblicati dai Centri statunitensi per il controllo e la prevenzione delle

malattie alla fine di aprile hanno riportato un rapporto di ospedalizzazione dei casi sintomatici del 3,4% complessivo, che varia dall'1,7% nei bambini da 0 a 49 anni e dal 4,5% nei bambini di 50-64 anni al 7,4% in quelli di 65 anni e oltre. **13** Poiché la maggior parte delle persone con covid-19 sintomatico sperimenta solo sintomi lievi, **14** anche studi che coinvolgono 30.000 o più pazienti presenterebbero relativamente pochi casi di malattia grave.

Nelle prove, le analisi finali di efficacia sono pianificate dopo appena 150-160 "eventi", ovvero un'indicazione positiva di covid-19 sintomatico, indipendentemente dalla gravità della malattia.

Tuttavia, fino a quando i produttori di vaccini non hanno iniziato a rilasciare i loro protocolli di studio a metà settembre, i registri degli studi e altre informazioni rilasciate pubblicamente hanno fatto ben poco per dissipare l'idea che fosse grave covid-19 che gli studi stavano valutando. Moderna, ad esempio, ha definito i ricoveri ospedalieri un "endpoint secondario chiave" nelle dichiarazioni ai media. **15** E un comunicato stampa del National Institutes of Health degli Stati Uniti ha rafforzato questa impressione, affermando che il processo di Moderna "mira a studiare se il vaccino può prevenire gravi covid-19" e "cerca di rispondere se il vaccino può prevenire la morte causata da covid-19". **16**

Ma Tal Zaks, chief medical officer di Moderna, ha dichiarato a *The BMJ* che il processo della società non dispone di un potere statistico adeguato per valutare tali risultati. "Il processo è precluso dal giudicare [i ricoveri ospedalieri], sulla base di ciò che è una dimensione e una durata ragionevoli per servire il bene pubblico qui", ha detto.

I ricoveri ospedalieri e i decessi per covid-19 sono semplicemente troppo rari nella popolazione studiata per un vaccino efficace per dimostrare differenze statisticamente significative in uno studio di 30.000 persone. Lo stesso vale per la sua capacità di salvare vite umane o prevenire la trasmissione: le prove non sono progettate per scoprirlo.

Zaks ha detto: "Vorrei sapere che questo previene la mortalità? Certo, perché credo di sì. Semplicemente non penso che sia fattibile entro il lasso di tempo [del processo], troppi morirebbero aspettando i risultati prima che ce ne rendessimo conto."

Arresto della trasmissione

E il secondo criterio di Hotez, l'interruzione della trasmissione del virus, che alcuni esperti hanno sostenuto **17** dovrebbe essere il test più importante negli studi di fase III?

"Il nostro studio non dimostrerà la prevenzione della trasmissione", ha detto Zaks, "perché per fare ciò devi tamponare le persone due volte a settimana per periodi molto lunghi, e questo diventa operativamente insostenibile".

Ha ripetutamente sottolineato queste "realità operative" di condurre una sperimentazione su un vaccino. "Ogni progetto di prova, in particolare la fase III, è sempre un atto di equilibrio tra esigenze diverse", ha affermato. "Se volessi avere una risposta su un endpoint che si verifica con una frequenza di un decimo o un quinto della frequenza dell'endpoint primario, avresti bisogno di una prova che è 5 o 10 volte più grande o avresti bisogno di una prova che è 5 o 10 volte più lunga per raccogliere quegli eventi. Nessuno di questi, penso, sia accettabile nell'attuale esigenza del pubblico di sapere rapidamente che un vaccino funziona".

Zaks ha aggiunto: "Un processo di 30 000 [partecipanti] è già un processo abbastanza ampio. Se stai chiedendo una prova da 300000, devi parlare con le persone che la stanno pagando, perché ora stai parlando di una prova non da \$ 500 a \$ 1 miliardo, stai parlando di qualcosa di 10 volte più grande. E penso che le finanze pubbliche e le capacità operative e le capacità che abbiamo sono giustamente spesi non scommettendo la fattoria su un

vaccino ma, come sta cercando di fare l'operazione Warp Speed [il piano vaccinale covid-19 del governo degli Stati Uniti], assicurandoci finanziare diversi vaccini in parallelo " .

Discussione sugli endpoint

Tuttavia, è giusto dire che la maggior parte del pubblico in generale presume che il punto centrale delle prove attuali, oltre a testare la sicurezza ([riquadro 1](#)), sia vedere se il vaccino può prevenire esiti negativi. "Come lo riconcili?" *Il BMJ* ha chiesto a Zaks.

Riquadro 1 **Sicurezza ed effetti collaterali**

La storia mostra molti esempi di gravi eventi avversi da vaccini immessi sul mercato in periodi di enormi pressioni e aspettative. Ci sono stati vaccini antipolio contaminati nel 1955, casi di sindrome di Guillain-Barré nei destinatari di vaccini antinfluenzali nel 1976 e narcolessia legata a una marca di vaccino antinfluenzale nel 2009. [18 19](#)

"L'individuazione di eventi avversi rari gravi richiederà lo studio di decine di migliaia di pazienti, ma questo requisito non sarà soddisfatto dall'adozione precoce di un prodotto che non ha completato la sua valutazione di prova completa", i ricercatori di Harvard Drug Policy Jerry Avorn e Aaron Kesselheim di recente scritto in *JAMA* . [20](#)

Gli studi sul vaccino Covid-19 sono attualmente progettati per classificare i risultati finali di efficacia una volta che 150-160 partecipanti allo studio sviluppano il covid-19 sintomatico e la maggior parte degli studi ha specificato almeno un'analisi ad interim che consente di terminare gli studi con ancora meno dati accumulati.

Eric Topol di Medscape è stato un critico vocale delle molte analisi intermedie dei processi. "Questi numeri sembrano totalmente fuori linea con quelle che sarebbero considerate regole di arresto", dice. "Voglio dire, stai parlando di somministrare un vaccino con uno qualsiasi di questi programmi a decine di milioni di persone. E lo baserai su 100 eventi?" [8](#)

Rimane una grande incertezza sulla durata di una sperimentazione randomizzata di un vaccino. Se viene dichiarata l'efficacia, una possibilità è che alle migliaia di volontari che hanno ricevuto un placebo salino venga offerto il vaccino attivo, terminando in effetti il periodo di follow-up randomizzato. Una tale mossa avrebbe implicazioni di vasta portata per la nostra comprensione dei benefici e dei danni dei vaccini, rendendo incerta la nostra conoscenza del fatto che i vaccini possano ridurre il rischio di una grave malattia di covid-19 e precludendo qualsiasi ulteriore capacità di confrontare gli eventi avversi in fase sperimentale con braccio placebo.

"Sarà una decisione che dovremo prendere in quel momento. Non ci siamo impegnati in un modo o nell'altro", ha detto Tal Zaks di Moderna a *The BMJ* . "Sarà una decisione in cui interverranno anche FDA e NIH. E sarà probabilmente una decisione molto difficile, perché si soppeserà il beneficio per il pubblico nel continuare a comprendere la sicurezza a lungo termine mantenendo le persone sul placebo e il l'aspettativa delle persone che hanno ricevuto il placebo verrà superata ora che si è dimostrato efficace " .

[TORNA AL TESTO](#)

"Molto semplicemente", ha risposto. "Numero uno, abbiamo un risultato negativo come punto finale. È la malattia di covid-19. " Moderna, come Pfizer e Janssen, ha progettato il suo studio per rilevare una riduzione del rischio relativo di almeno il 30% nei partecipanti che sviluppano covid-19 confermato in laboratorio, in linea con la FDA e le linee guida internazionali. [21 22](#)

Numero due, Zaks ha indicato i vaccini antinfluenzali, dicendo che proteggono da malattie gravi meglio di malattie lievi. Per Moderna, è lo stesso per il covid-19: se il suo vaccino ha dimostrato di ridurre il covid-19

sintomatico, sarà sicuro che proteggerà anche da esiti gravi.

Ma la verità è che la scienza rimane tutt'altro che chiara, anche per i vaccini antinfluenzali che sono stati utilizzati per decenni. Sebbene studi randomizzati abbiano dimostrato un effetto nel ridurre il rischio di influenza sintomatica, tali studi non sono mai stati condotti su persone anziane che vivono nella comunità per vedere se salvano vite.

Sono stati condotti solo due studi controllati con placebo in questa popolazione e nessuno dei due è stato progettato per rilevare alcuna differenza nei ricoveri ospedalieri o nei decessi. **23** Inoltre, il drastico aumento dell'uso dei vaccini antinfluenzali non è stato associato a una diminuzione della mortalità (**riquadro 2**). **26**

Riquadro 2 **Non arruolare abbastanza anziani o minoranze**

Un vaccino che ha dimostrato di ridurre il rischio di malattie sintomatiche di una certa proporzione dovrebbe, si potrebbe pensare, ridurre in egual misura esiti gravi come ricoveri ospedalieri e decessi.

Peter Marks, un funzionario della FDA con responsabilità sulle approvazioni dei vaccini, ha recentemente affermato molto sulla vaccinazione antinfluenzale, che "previene l'influenza solo in circa la metà delle persone che la contraggono. Eppure è molto importante perché significa che ogni anno porta alla metà dei decessi legati all'influenza ". **24**

Ma quando i vaccini non sono ugualmente efficaci in tutte le popolazioni la teoria fallisce.

Se le persone anziane fragili, che si ritiene moriranno in numero sproporzionato sia per l'influenza **25** che per il covid-19, non vengono arruolate negli studi sui vaccini in numero sufficiente per determinare se il numero di casi è ridotto in questo gruppo, ci possono essere poche basi per presumere beneficio in termini di ricoveri ospedalieri o mortalità. Qualunque sia la riduzione dei casi osservata nella popolazione complessiva dello studio (la maggior parte dei quali può essere tra adulti sani), questo beneficio potrebbe non applicarsi alla sottopopolazione anziana fragile e poche vite potrebbero essere salvate.

Questo è difficile da valutare negli studi attuali perché ci sono grandi divari nei tipi di persone che vengono arruolate negli studi di fase III (**tabella 1**). Nonostante il reclutamento di decine di migliaia, solo due studi stanno arruolando bambini di età inferiore ai 18 anni. Tutti escludono le persone immunocompromesse e le donne incinte o che allattano, e sebbene gli studi stiano arruolando persone anziane, pochi o forse nessuno degli studi sembrerebbe essere progettato per rispondere in modo definitivo se c'è un beneficio in questa popolazione, nonostante la loro ovvia vulnerabilità al covid- 19.

"Gli adulti di età superiore ai 65 anni saranno un sottogruppo importante che prenderemo in considerazione", ha detto Zaks a Moderna al *BMJ* . "Detto ciò . . . ogni dato studio è alimentato per il suo endpoint primario, nel nostro caso la malattia di covid-19 indipendentemente dall'età. "

Al Sommer, decano emerito della Johns Hopkins School of Public Health, ha dichiarato al *BMJ* : "Se non si sono alimentati per la prova di beneficio negli anziani, troverei che una significativa, sfortunata mancanza". Ha sottolineato la necessità di "studi di follow-up innovativi che ci consentano di determinare meglio il livello diretto di protezione che l'immunizzazione ha sui giovani e, separatamente, sugli anziani, oltre a quelli a più alto rischio di malattia grave e ospedalizzazione".

Un punto di vista è che i dati degli studi dovrebbero essere presenti per tutte le popolazioni target. "Se non disponiamo di dati adeguati nel gruppo di età superiore ai 65 anni, la persona di età superiore ai 65 anni non dovrebbe ricevere questo vaccino, il che sarebbe un peccato perché sono quelli che hanno maggiori probabilità di morire da questa infezione ", ha detto il vaccinologo Paul Offit. **8** "Dobbiamo generare quei dati", ha detto. "Non riesco a vedere come qualcuno - il Data and Safety Monitoring Board o il FDA Vaccine Advisory

Committee, o i responsabili delle decisioni della FDA - permetterebbe mai che un vaccino venga raccomandato per quel gruppo senza avere dati adeguati".

"Mi sento allo stesso modo per le minoranze", ha aggiunto Offit. "Non puoi convincere le minoranze a ricevere questo vaccino a meno che non siano rappresentate in queste prove. Altrimenti, si sentiranno come se fossero porcellini d'India, e comprensibilmente così".

[TORNA AL TESTO](#)

Ringraziamenti

Sarah Tanveer ha aiutato a ricercare la progettazione degli studi e identificare le citazioni, e Ulrich Keil ha fornito commenti su una prima bozza di questo articolo.

Note a piè di pagina

- Interessi in competizione: ho co-scritto un editoriale su questo argomento con Eric Topol, citato in questo articolo, ho perseguito il rilascio pubblico dei protocolli di sperimentazione dei vaccini e ho co-firmato una lettera aperta alla FDA chiedendo indipendenza e trasparenza nel processo decisionale relativo al vaccino covid-19.
- Provenienza e revisione tra pari: commissionato; peer review esternamente.

Questo articolo è reso disponibile gratuitamente per l'uso in conformità con i termini e le condizioni del sito Web di BMJ per la durata della pandemia covid-19 o fino a quando diversamente determinato da BMJ. È possibile utilizzare, scaricare e stampare l'articolo per qualsiasi scopo lecito e non commerciale (incluso il testo e l'estrazione di dati) a condizione che vengano conservati tutti gli avvisi di copyright e i marchi.

<https://bmj.com/coronavirus/usage>

Riferimenti

1. Shah A, Marchi PW, Hahn SM. Misure di salvaguardia normative incrollabili per i vaccini COVID-19. *JAMA* 2020. doi: 10.1001/jama.2020.15725. pmid: 32766736
2. Cavazzoni P, Marks P, Mayne S, et al. Dirigenti di carriera senior della FDA: stiamo seguendo la scienza per proteggere la salute pubblica in caso di pandemia. *USA Today*. 10 settembre 2020. <https://www.usatoday.com/story/opinion/2020/09/10/sound-science-to-meet-covid-challenges-fda-career-officials-column/5756948002>.
3. Ufficio del Commissario. La supervisione dei vaccini da parte della FDA è vitale per la salute pubblica. 2020. <https://www.fda.gov/news-events/fda-voices/fdas-scientific-and-regulatory-oversight-vaccines-vital-public-health>
4. Hahn S. Osservazioni sul processo di revisione del vaccino. 2020. <https://www.fda.gov/news-events/speeches-fda-officials/dr-hahns-remarks-national-consumer-league-vaccine-review-process-09292020>.
5. Sanofi. I leader della biopharma si uniscono per sostenere la scienza. Settembre 2020. <http://www.news.sanofi.us/2020-09-08-Biopharma-leaders-unite-to-stand-with-science>.
6. Palca J. Che cosa un vaccino spray nasale contro il covid-19 potrebbe fare anche meglio di un'iniezione. NATIONAL PUBLIC RADIO, RADIO PUBBLICA. 28 agosto 2020 <https://www.npr.org/sections/health-shots/2020/08/28/906797539/what-a-nasal-spray-vaccine-against-covid-19-might-do-even- meglio di un colpo>.
7. Curwen T. Quei vaccini contro il coronavirus in testa alla corsa? Non abbandonare ancora le maschere. Yahoo Finanza. 2020. <https://finance.yahoo.com/news/those-coronavirus-vaccines-leading-race-120006184.html>.
8. Topol EJ. La più grande preoccupazione di Paul Offit per i vaccini covid. 2020. <https://www.medscape.com/viewarticle/936937>.
9. Moderna TX. Protocollo mRNA-1273-P301, Emendamento 3. 2020. <https://www.modernatx.com/sites/default/files/mRNA-1273-P301-Protocol.pdf>.

10. Pfizer. PF-07302048 (vaccini COVID-19 basati su RNA BNT162) Protocollo C4591001. 2020. https://pfe-pfizercom-d8-prod.s3.amazonaws.com/2020-09/C4591001_Clinical_Protocol.pdf .
11. AstraZeneca. Protocollo di studio clinico - Emendamento 2 AZD1222- D8110C00001. 2020. https://s3.amazonaws.com/ctr-med-7111/D8110C00001/52bec400-80f6-4c1b-8791-0483923d0867/c8070a4e-6a9d-46f9-8c32-cece903592b9/D8110C00001_CSP-v2.pdf .
12. Janssen Vaccines & Prevention BV. VAC31518 (JNJ-78436735) protocollo clinico VAC31518COV3001 emendamento 1. 2020. <https://www.jnj.com/coronavirus/covid-19-phase-3-study-clinical-protocol> .
13. CENTRO PER LA PREVENZIONE E IL CONTROLLO DELLE MALATTIE. Malattia da coronavirus 2019 (COVID-19). 2020. <http://web.archive.org/web/20200709001525/https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/planning-scenarios.html> .
14. CENTRO PER LA PREVENZIONE E IL CONTROLLO DELLE MALATTIE. Cosa fare se sei malato. 2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/if-you-are-sick/steps-when-sick.html> .
15. Moderna avanza lo sviluppo in fase avanzata del suo vaccino (MRNA-1273) contro covid-19. <https://investors.modernatx.com/news-releases/news-release-details/moderna-advances-late-stage-development-its-vaccine-mrna-1273> .
16. Istituto Nazionale della Salute. Inizia la sperimentazione clinica di fase 3 del vaccino sperimentale per COVID-19. 2020. <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/phase-3-clinical-trial-investigational-vaccine-covid-19-begins> .
17. Finn A, Malley R. Un vaccino che ferma il covid-19 non sarà sufficiente. *New York Times* . 24 agosto 2020 <https://www.nytimes.com/2020/08/24/opinion/coronavirus-vaccine-prevention.html> .
18. Trogen B ,Oshinsky D ,Caplan A. Conseguenze avverse di affrettare un vaccino SARS-CoV-2: implicazioni per la fiducia del pubblico . *JAMA* 2020 ; **323** : 2460 - 1 . doi: 10.1001 / jama.2020.8917 . pmid: 32453392
19. Doshi P. Vaccino Pandemrix: perché il pubblico non è stato informato dei primi segnali di allarme? *BMJ* 2018 ; **362** : k3948 doi: 10.1136 / bmj.k3948 .
20. Avorn J ,Kesselheim A. Processo decisionale normativo sui vaccini covid-19 durante un'emergenza sanitaria pubblica . *JAMA* 2020 . doi: 10.1001 / jama.2020.17101 . pmid: 32870268
21. Coalizione internazionale delle autorità di regolamentazione dei medicinali. Seminario n. 2 sui vaccini ICMRA SARS-CoV-2 - Riepilogo. 2020. www.icmra.info/drupal/en/news/22june2020/summary .
22. Food and Drug Administration. Sviluppo e autorizzazione di vaccini per prevenire il covid-19: guida per l'industria. 2020. <https://www.fda.gov/media/139638/download> .
23. Govaert TM ,Thijs CT ,Masurel N ,Sprenger MJ ,Dinant GJ ,Knottnerus JA. L'efficacia della vaccinazione antinfluenzale negli anziani. Uno studio randomizzato in doppio cieco controllato con placebo . *JAMA* 1994 ; **272** : 1661 - 5 . doi: 10.1001 / jama.1994.03520210045030 pmid: 7966893
24. Ufficio del Commissario. FDA Insight . *Vaccini (Basilea)* 2020 ; **COVID-19** . <https://www.fda.gov/news-events/fda-insight/fda-insight-vaccines-covid-19-part-1> .
25. Osterholm MT ,Kelley NS ,Sommer A ,Belongia EA. Efficacia ed efficacia dei vaccini antinfluenzali: una revisione sistematica e una meta-analisi . *Lancet Infect Dis* 2012 ; **12** : 36 - 44 . doi: 10.1016 / S1473-3099 (11) 70295-X pmid: 22032844
26. Simonsen L ,Reichert TA ,Viboud C ,Blackwelder WC ,Taylor RJ ,Miller MA. Impatto della vaccinazione antinfluenzale sulla mortalità stagionale nella popolazione anziana degli Stati Uniti . *Arch Intern Med* 2005 ; **165** : 265 - 72 . doi: 10.1001 / archinte.165.3.265 pmid: 15710788