



ARTICOLO ORIGINALE

Sicurezza ed efficacia del vaccino BNT162b2 mRNA Covid-19

Fernando P. Polack, MD, Stephen J. Thomas, MD, Nicholas Kitchin, MD, Judith Absalon, MD, Alejandra Gurtman, MD, Stephen Lockhart, DM, John L. Perez, MD, Gonzalo Pérez Marc, MD, Edson D. Moreira, MD, Cristiano Zerbini, MD, Ruth Bailey, B.Sc., Kena A. Swanson, Ph.D., Satrajit Roychoudhury, Ph.D., Kenneth Koury, Ph.D., Ping Li, Ph.D., Warren V. Kalina, Ph.D., David Cooper, Ph.D., Robert W. Frenck, Jr., MD, Laura L. Hammitt, MD, Özlem Türeci, MD, Haylene Nell, MD, Axel Schaefer, MD, Serhat Ünal, MD, Dina B. Tresnan, DVM, Ph.D., Susan Mather, MD, Philip R. Dormitzer, MD, Ph.D., Uğur Şahin, MD, Kathrin U. Jansen, Ph.D., e William C. Gruber, MD *et al.*, per il gruppo di sperimentazione clinica C4591001 *

December 10, 2020

DOI: 10.1056/NEJMoa2034577

Articolo

Figure / Media

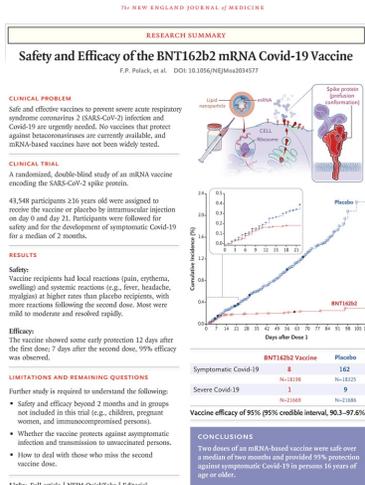
[Metrica](#)[13 Riferimenti](#)[3 Citando articoli](#)[Related Articles](#)

Astratto

SFONDO

L'infezione da coronavirus 2 (SARS-CoV-2) della sindrome respiratoria acuta grave e la conseguente malattia da coronavirus 2019 (Covid-19) hanno colpito decine di milioni di persone in una pandemia mondiale. Sono urgentemente necessari vaccini sicuri ed efficaci.

METODI



In uno studio pivotal di efficacia multinazionale, controllato con placebo, in cieco per gli osservatori, abbiamo assegnato in modo casuale persone di età pari o superiore a 16 anni in un rapporto 1: 1 a ricevere due dosi, a 21 giorni di distanza, di placebo o del candidato vaccino BNT162b2 (30 µg per dose). BNT162b2 è un vaccino a RNA modificato con nucleosidi, formulato con nanoparticelle lipidiche, che codifica per una proteina spike a tutta lunghezza SARS-CoV-2 stabilizzata in prefusione e ancorata alla membrana. Gli endpoint primari erano l'efficacia del vaccino contro il Covid-19 confermato in laboratorio e la sicurezza.

RISULTATI

Un totale di 43.548 partecipanti sono stati sottoposti a randomizzazione, di cui 43.448 hanno ricevuto iniezioni: 21.720 con BNT162b2 e 21.728 con placebo. Ci sono stati 8 casi di Covid-19 con esordio almeno 7 giorni dopo la seconda dose tra i partecipanti assegnati a ricevere BNT162b2 e 162 casi tra quelli assegnati al placebo; BNT162b2 è stato efficace al 95% nella prevenzione del Covid-19 (intervallo credibile al 95%, da 90,3 a 97,6). Un'efficacia simile del vaccino (generalmente dal 90 al 100%) è stata osservata nei sottogruppi definiti per età, sesso, razza, etnia, indice di massa corporea al basale e presenza di condizioni coesistenti. Tra i 10 casi di Covid-19 grave con insorgenza dopo la prima dose, 9 si sono verificati in soggetti che avevano ricevuto placebo e 1 in un ricevente BNT162b2. Il profilo di sicurezza di BNT162b2 è stato caratterizzato da dolore a breve termine, da lieve a moderato al sito di iniezione, affaticamento e cefalea.

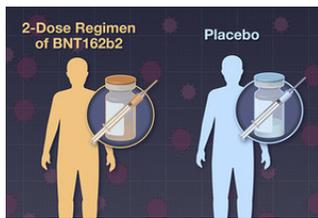
CONCLUSIONI

Un regime a due dosi di BNT162b2 ha conferito una protezione del 95% contro Covid-19 in persone di età pari o superiore a 16 anni. La sicurezza per una mediana di 2 mesi è stata simile a quella di altri vaccini virali. (Finanziato da BioNTech e Pfizer; numero ClinicalTrials.gov, [NCT04368728](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04368728).)

Introduction

PRESA RAPIDA

Sicurezza ed efficacia del vaccino BNT162b2 Covid-19



03:00

LA MALATTIA DI CORONAVIRUS 2019 (COVID-19) HA COLPITO DECINE DI MILIONI DI persone in tutto il mondo ¹ da quando è stata dichiarata pandemia dall'Organizzazione mondiale della sanità l'11 marzo 2020. ² Gli anziani, le persone con determinate condizioni coesistenti e i lavoratori in prima linea sono a più alto rischio per Covid-19 e le sue complicanze. Dati recenti mostrano tassi crescenti di infezione da coronavirus 2 (SARS-CoV-2) e Covid-19 da sindrome respiratoria acuta grave in altre popolazioni, compresi i giovani adulti. ³ Sono urgentemente necessari vaccini profilattici sicuri ed efficaci per contenere la pandemia, che ha avuto conseguenze mediche, economiche e sociali devastanti.

Abbiamo precedentemente riportato i risultati di sicurezza e immunogenicità di fase 1 da studi clinici del candidato vaccino BNT162b2, ⁴ un RNA (modRNA) modificato con ⁵ nucleosidi, formulato con nanoparticelle lipidiche ⁶ codificante per il picco a tutta lunghezza SARS-CoV-2, modificato da due prolina mutazioni per bloccarlo nella conformazione di prefusione. ⁷ I risultati di studi condotti negli Stati Uniti e in Germania su uomini e donne sani hanno mostrato che due dosi da 30 µg di BNT162b2 hanno suscitato titoli anticorpali neutralizzanti SARS-CoV-2 elevati e solide risposte dei linfociti T CD8 + antigene-specifici CD4 + di tipo Th1. ⁸ I titoli della media geometrica neutralizzante del 50% indotti da 30 µg di BNT162b2 negli anziani e nei giovani hanno superato il titolo della media geometrica misurata in un pannello di siero umano convalescente, nonostante una risposta neutralizzante inferiore negli adulti più anziani rispetto agli adulti più giovani. Inoltre, il profilo di reattogenicità di BNT162b2 rappresentava principalmente risposte locali (cioè, sito di iniezione) e sistemiche a breve termine. Questi risultati hanno supportato la progressione del candidato vaccino BNT162b2 nella fase 3.

Riportiamo i risultati di sicurezza ed efficacia della parte di fase 2/3 di uno studio globale di fase 1/2/3 che valuta la sicurezza, l'immunogenicità e l'efficacia di 30 µg di BNT162b2 nella prevenzione del Covid-19 in persone di 16 anni di età o più vecchio. Questo set di dati e questi risultati di prova costituiscono la base per una domanda di autorizzazione all'uso di emergenza. ⁹ La raccolta dei dati di fase 2/3 sull'immunogenicità del vaccino e sulla durata della risposta immunitaria all'immunizzazione è in corso e tali dati non sono riportati qui.

Metodi

OBIETTIVI DELLA PROVA, PARTECIPANTI E SUPERVISIONE

Abbiamo valutato la sicurezza e l'efficacia di due dosi da 30 µg di BNT162b2, somministrate per via intramuscolare a 21 giorni di distanza, rispetto al placebo. Gli adulti di età pari o superiore a 16 anni che erano sani o avevano condizioni mediche croniche stabili, inclusi ma non limitati a virus

dell'immunodeficienza umana (HIV), virus dell'epatite B o virus dell'epatite C, erano eleggibili per la partecipazione allo studio. I criteri di esclusione chiave includevano una storia medica di Covid-19, trattamento con terapia immunosoppressiva o diagnosi con una condizione immunocompromessa.

Pfizer era responsabile della progettazione e della conduzione dello studio, della raccolta dei dati, dell'analisi dei dati, dell'interpretazione dei dati e della stesura del manoscritto. BioNTech è stata lo sponsor della sperimentazione, ha prodotto il materiale della sperimentazione clinica BNT162b2 e ha contribuito all'interpretazione dei dati e alla scrittura del manoscritto. Tutti i dati della sperimentazione erano a disposizione di tutti gli autori, che ne garantiscono l'accuratezza e completezza e l'aderenza della sperimentazione al protocollo, disponibile con il testo completo di questo articolo su NEJM.org. Un comitato indipendente di monitoraggio dei dati e della sicurezza ha riesaminato i dati sull'efficacia e sulla sicurezza non in cieco.

PROCEDURE DI PROVA

Con l'uso di un sistema interattivo basato sul Web, i partecipanti allo studio sono stati assegnati in modo casuale in un rapporto 1: 1 per ricevere 30 µg di BNT162b2 (volume 0,3 ml per dose) o placebo salino. I partecipanti hanno ricevuto due iniezioni, a 21 giorni di distanza, di BNT162b2 o di placebo, erogate nel muscolo deltoide. Il personale del sito che era responsabile della valutazione della sicurezza e non era a conoscenza delle assegnazioni di gruppo ha osservato i partecipanti per 30 minuti dopo la vaccinazione per eventuali reazioni acute.

SICUREZZA

Gli endpoint primari di questo studio erano eventi avversi locali o sistemici specifici e l'uso di farmaci antipiretici o antidolorifici entro 7 giorni dal ricevimento di ciascuna dose di vaccino o placebo, come suggerito e registrato in un diario elettronico in un sottogruppo di partecipanti (il sottogruppo di reattogenicità) ed eventi avversi non richiesti (quelli segnalati dai partecipanti senza suggerimenti dal diario elettronico) fino a 1 mese dopo la seconda dose ed eventi avversi gravi non richiesti fino a 6 mesi dopo la seconda dose. I dati sugli eventi avversi fino a circa 14 settimane dopo la seconda dose sono inclusi in questo rapporto. In questo rapporto, i dati di sicurezza sono riportati per tutti i partecipanti che hanno fornito il consenso informato e hanno ricevuto almeno una dose di vaccino o placebo. Per protocollo,

Durante la fase 2/3 dello studio, una regola di interruzione per la preoccupazione teorica della malattia potenziata da vaccino doveva essere attivata se la probabilità unilaterale di osservare la stessa divisione di caso grave avversa o più sfavorevole (una divisione con un una percentuale maggiore di casi gravi nei soggetti vaccinati) era del 5% o meno, data la stessa vera incidenza per i soggetti vaccinati e quelli con placebo. I criteri di allerta dovevano essere attivati se questa probabilità fosse inferiore all'11%.

EFFICACIA

Il primo endpoint primario era l'efficacia di BNT162b2 contro il Covid-19 confermato con insorgenza almeno 7 giorni dopo la seconda dose nei partecipanti che erano stati senza evidenza sierologica o virologica di infezione da SARS-CoV-2 fino a 7 giorni dopo la seconda dose ; il secondo endpoint primario

era l'efficacia nei partecipanti con e nei partecipanti senza evidenza di infezione precedente. Confermato Covid-19 è stato definito secondo i criteri della Food and Drug Administration (FDA) come la presenza di almeno uno dei seguenti sintomi: febbre, tosse nuova o aumentata, mancanza di respiro nuova o aumentata, brividi, dolore muscolare nuovo o aumentato, nuova perdita del gusto o dell'olfatto, mal di gola, diarrea o vomito,

I principali endpoint secondari includevano l'efficacia di BNT162b2 contro il Covid-19 grave. Severe Covid-19 è definito dalla FDA come Covid-19 confermato con una delle seguenti caratteristiche aggiuntive: segni clinici a riposo che sono indicativi di una grave malattia sistemica; insufficienza respiratoria; prova di shock; significativa disfunzione renale, epatica o neurologica acuta; ricovero in un'unità di terapia intensiva; o la morte. I dettagli sono forniti nel protocollo.

Una spiegazione dei vari valori denominatori da utilizzare nella valutazione dei risultati dello studio è fornita nella Tabella S1 [nell'Appendice Supplementare](#), disponibile su NEJM.org. In breve, la popolazione della sicurezza comprende persone di età pari o superiore a 16 anni; un totale di 43.448 partecipanti costituivano la popolazione delle persone arruolate a cui era stato iniettato il vaccino o il placebo. Il sottoinsieme principale di sicurezza come definito dalla FDA, con una mediana di 2 mesi di follow-up al 9 ottobre 2020, era composto da 37.706 persone e il sottoinsieme di reattogenicità era composto da 8183 persone. La popolazione con efficacia modificata intent-to-treat (mITT) comprende tutti i gruppi di età di 12 anni o più (43.355 persone; 100 partecipanti di età compresa tra 12 e 15 anni hanno contribuito agli anni persona-tempo ma non hanno incluso alcun caso). Il numero di persone che potevano essere valutate per l'efficacia 7 giorni dopo la seconda dose e che non avevano evidenza di infezione precedente era 36.523,

ANALISI STATISTICA

Le analisi di sicurezza hanno incluso tutti i partecipanti che hanno ricevuto almeno una dose di BNT162b2 o placebo. I risultati sono di natura descrittiva e non si basano su test di ipotesi statistiche formali. Le analisi di sicurezza sono presentate come conteggi, percentuali e intervalli di confidenza Clopper-Pearson al 95% associati per reazioni locali, eventi sistemici e qualsiasi evento avverso dopo la vaccinazione, secondo i termini nel *Dizionario medico per le attività di regolamentazione (MedDRA)*, versione 23.1, per ogni gruppo vaccinale.

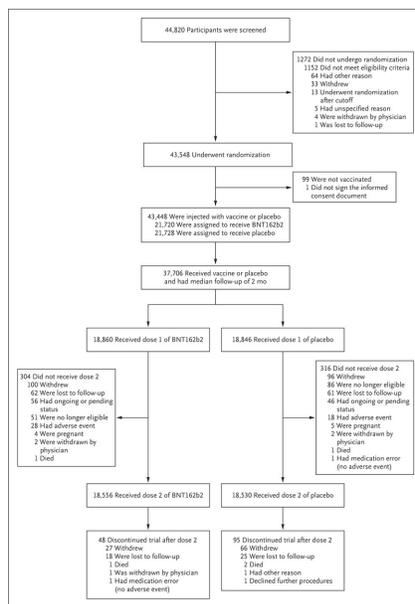
L'analisi del primo endpoint primario di efficacia includeva i partecipanti che avevano ricevuto il vaccino o il placebo come assegnati in modo casuale, non avevano evidenza di infezione entro 7 giorni dopo la seconda dose e non avevano deviazioni importanti dal protocollo (popolazione che poteva essere valutata). L'efficacia del vaccino è stata stimata di $100 \times (1 - \text{IRR})$, dove IRR è il rapporto calcolato tra i casi confermati di malattia da Covid-19 per 1000 anni-persona di follow-up nel gruppo vaccino attivo e il tasso di malattia corrispondente nel gruppo placebo. L'intervallo credibile del 95,0% per l'efficacia del vaccino e la probabilità di efficacia del vaccino superiore al 30% sono stati calcolati con l'uso di un modello beta-binomiale bayesiano. L'ultima analisi utilizza un limite di successo di 98,6% per probabilità di efficacia del vaccino superiore al 30% per compensare l'analisi ad interim e controllare il tasso di errore di tipo 1 complessivo al 2,5%. Inoltre, gli endpoint primari e secondari di efficacia vengono valutati sequenzialmente

per controllare il tasso di errore di tipo 1 familiare al 2,5%. Vengono fornite analisi descrittive (stime dell'efficacia del vaccino e intervalli di confidenza al 95%) per i sottogruppi chiave.

Risultati

PARTECIPANTI

Figura 1.



Iscrizione e randomizzazione.

Tabella 1.

Characteristic	BNT162b2 (N=18,860)	Placebo (N=18,946)	Total (N=37,796)
Sex — no. (%)			
Male	9,639 (51.1)	9,436 (50.1)	19,075 (50.6)
Female	9,221 (48.9)	9,410 (49.9)	18,631 (49.4)
Race or ethnic group — no. (%)^b			
White	15,636 (82.9)	15,630 (82.9)	31,266 (82.9)
Black or African American	1,729 (9.2)	1,763 (9.4)	3,492 (9.3)
Asian	801 (4.2)	807 (4.3)	1,608 (4.3)
Native American or Alaska Native	102 (0.5)	99 (0.5)	201 (0.5)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	50 (0.3)	26 (0.1)	76 (0.2)
Multiracial	449 (2.4)	406 (2.2)	855 (2.3)
Not reported	93 (0.5)	115 (0.6)	208 (0.6)
Hispanic or Latinx	5,266 (27.9)	5,277 (28.0)	10,543 (28.0)
Country — no. (%)			
Argentina	2,883 (15.3)	2,881 (15.3)	5,764 (15.3)
Brazil	1,145 (6.1)	1,139 (6.0)	2,284 (6.1)
South Africa	372 (2.0)	372 (2.0)	744 (2.0)
United States	14,460 (76.7)	14,454 (76.7)	28,914 (76.7)
Age group — no. (%)			
16–55 yr	10,889 (57.7)	10,896 (57.8)	21,785 (57.8)
>55 yr	7,971 (42.3)	7,950 (42.2)	15,921 (42.2)
Age at vaccination — yr			
Median	52.0	52.0	52.0
Range	16–89	16–91	16–91
Body mass index^c			
≥30.0 or obese	6,556 (34.8)	6,662 (35.3)	13,218 (35.1)

^a Percentages may not total 100 because of rounding.
^b Race or ethnic group was reported by the participants.
^c The body mass index is the weight in kilograms divided by the square of the height in meters.

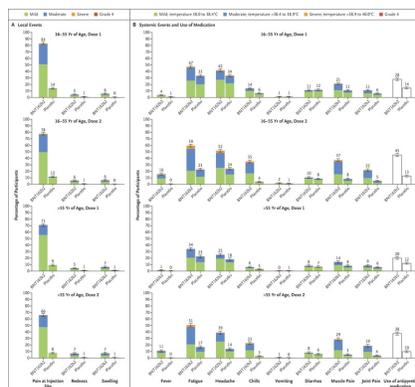
Caratteristiche demografiche dei partecipanti alla principale popolazione di sicurezza.

Tra il 27 luglio 2020 e il 14 novembre 2020, un totale di 44.820 persone sono state sottoposte a screening e 43.548 persone di età pari o superiore a 16 anni sono state sottoposte a randomizzazione in 152 siti in tutto il mondo (Stati Uniti, 130 siti; Argentina, 1; Brasile, 2; Sud Africa, 4; Germania, 6; e Turchia, 9) nella fase 2/3 della sperimentazione. Un totale di 43.448 partecipanti hanno ricevuto iniezioni: 21.720 hanno ricevuto BNT162b2 e 21.728 hanno ricevuto placebo (**Figura 1**). Alla data di cut-off dei dati del 9 ottobre, un totale di 37.706 partecipanti avevano una mediana di almeno 2 mesi di dati di sicurezza disponibili dopo la seconda dose e hanno contribuito al set di dati di sicurezza principale. Tra questi 37.706 partecipanti, il 49% erano donne, l'83% erano bianchi, il 9% erano neri o afroamericani, il 28% erano ispanici o latini, il 35% erano obesi (indice di massa corporea [il peso in chilogrammi diviso per il quadrato dell'altezza in metri] di almeno 30,0) e il 21% aveva almeno una condizione coesistente. L'età mediana era di 52 anni e il 42% dei partecipanti aveva più di 55 anni (**Tabella 1** e Tabella S2).

SICUREZZA

Reattogenicità locale

Figura 2.



Reazioni locali e sistemiche segnalate entro 7 giorni dall'iniezione di BNT162b2 o placebo, in base al gruppo di età.

Il sottogruppo di reattogenicità includeva 8183 partecipanti. Nel complesso, i destinatari di BNT162b2 hanno riportato più reazioni locali rispetto ai destinatari del placebo. Tra i destinatari di BNT162b2, il dolore da lieve a moderato nel sito di iniezione entro 7 giorni dall'iniezione è stata la reazione locale più comunemente segnalata, con meno dell'1% dei partecipanti in tutte le fasce d'età che hanno riportato dolore grave (**Figura 2**). Il dolore è stato segnalato meno frequentemente tra i partecipanti di età superiore ai 55 anni (il 71% ha riportato dolore dopo la prima dose; 66% dopo la seconda dose) rispetto ai partecipanti più giovani (83% dopo la prima dose; 78% dopo la seconda dose). Una percentuale notevolmente inferiore di partecipanti ha riportato arrossamento o gonfiore al sito di iniezione. La percentuale di partecipanti che hanno segnalato reazioni locali non è aumentata dopo la seconda dose (**Figura 2A**) e nessun partecipante ha riportato una reazione locale di grado 4. In generale, le reazioni locali sono state per lo più di gravità da lieve a moderata e si sono risolte entro 1 o 2 giorni.

Reactogenicità sistemica

Gli eventi sistemici sono stati segnalati più spesso dai destinatari del vaccino più giovani (da 16 a 55 anni di età) rispetto ai destinatari del vaccino più anziani (più di 55 anni di età) nel sottogruppo di reattogenicità e più spesso dopo la dose 2 rispetto alla dose 1 (**Figura 2B**). Gli eventi sistemici più comunemente riportati sono stati affaticamento e mal di testa (59% e 52%, rispettivamente, dopo la seconda dose, tra i soggetti più giovani vaccinati; 51% e 39% tra i soggetti più anziani), sebbene affaticamento e cefalea siano stati segnalati anche da molti destinatari del placebo (23% e 24%, rispettivamente, dopo la seconda dose, tra i destinatari del vaccino più giovani; 17% e 14% tra i destinatari più anziani). La frequenza di qualsiasi evento sistemico grave dopo la prima dose è stata dello 0,9% o inferiore. Eventi sistemici gravi sono stati riportati in meno del 2% dei soggetti vaccinati dopo una delle due dosi, ad eccezione di affaticamento (nel 3,8%) e mal di testa (nel 2,0%) dopo la seconda dose.

Febbre (temperatura, $\geq 38^{\circ}\text{C}$) è stata riportata dopo la seconda dose dal 16% dei soggetti più giovani vaccinati e dall'11% dei soggetti più anziani. Solo lo 0,2% dei destinatari del vaccino e lo 0,1% dei destinatari del placebo hanno riportato febbre (temperatura, $38,9\text{-}40^{\circ}\text{C}$) dopo la prima dose, rispetto allo 0,8% e allo 0,1%, rispettivamente, dopo la seconda dose. Due partecipanti ciascuno ai gruppi vaccino e placebo hanno riportato temperature superiori a $40,0^{\circ}\text{C}$. I destinatari del vaccino più giovani erano più propensi a usare antipiretici o antidolorifici (28% dopo la dose 1; 45% dopo la dose 2) rispetto ai destinatari del vaccino più anziani (20% dopo la dose 1; 38% dopo la dose 2) e i destinatari del placebo erano meno probabili (Dal 10 al 14%) rispetto ai soggetti vaccinati a utilizzare i farmaci, indipendentemente dall'età o dalla dose.

L'uso quotidiano del diario elettronico variava dal 90 al 93% per ogni giorno dopo la prima dose e dal 75 all'83% per ogni giorno dopo la seconda dose. Nessuna differenza è stata notata tra il gruppo BNT162b2 e il gruppo placebo.

EVENTI AVVERSI

Le analisi degli eventi avversi sono fornite per tutti i 43.252 partecipanti arruolati, con tempo di follow-up variabile dopo la dose 1 (Tabella S3). Più destinatari di BNT162b2 rispetto ai destinatari del placebo hanno segnalato qualsiasi evento avverso (27% e 12%, rispettivamente) o un evento avverso correlato (21% e 5%). Questa distribuzione riflette in gran parte l'inclusione di eventi transitori di reattogenicità, che sono stati segnalati come eventi avversi più comunemente dai soggetti vaccinati che dai soggetti con placebo. Sessantaquattro destinatari del vaccino (0,3%) e 6 destinatari del placebo ($<0,1\%$) hanno riportato linfadenopatia. Pochi partecipanti in entrambi i gruppi hanno avuto eventi avversi gravi, eventi avversi gravi o eventi avversi che hanno portato al ritiro dallo studio. Quattro eventi avversi gravi correlati sono stati segnalati tra i destinatari di BNT162b2 (lesione alla spalla correlata alla somministrazione del vaccino, linfadenopatia ascellare destra, aritmia ventricolare parossistica e parestesia della gamba destra). Due destinatari di BNT162b2 sono morti (uno per arteriosclerosi, uno per arresto cardiaco), così come quattro destinatari del placebo (due per cause sconosciute, uno per ictus emorragico e uno per infarto miocardico). Nessun decesso è stato considerato dagli investigatori correlato al vaccino o al placebo. Non sono state osservate morti associate a Covid-19. Nessuna regola di arresto è stata soddisfatta durante il periodo di

riferimento. Il monitoraggio della sicurezza continuerà per 2 anni dopo la somministrazione della seconda dose di vaccino. Nessun decesso è stato considerato dagli investigatori correlato al vaccino o al placebo. Non sono state osservate morti associate a Covid-19. Nessuna regola di arresto è stata soddisfatta durante il periodo di riferimento. Il monitoraggio della sicurezza continuerà per 2 anni dopo la somministrazione della seconda dose di vaccino. Nessun decesso è stato considerato dagli investigatori correlato al vaccino o al placebo. Non sono state osservate morti associate a Covid-19. Nessuna regola di arresto è stata soddisfatta durante il periodo di riferimento. Il monitoraggio della sicurezza continuerà per 2 anni dopo la somministrazione della seconda dose di vaccino.

EFFICACIA

Tavolo 2.

Table 2. Vaccine Efficacy against Covid-19 at Least 7 days after the Second Dose.*

Efficacy End Point	BNT162b2 (N=18,138)		Placebo (N=18,325)		Vaccine Efficacy % (95% Credible Interval)†	Posterior Probability (Vaccine Efficacy >10%)‡
	No. of Cases	Surveillance Time (yr)§	No. of Cases	Surveillance Time (yr)§		
Covid-19 occurrence at least 7 days after the second dose in participants without evidence of infection	8	2,214 (1,741)	162	2,222 (1,711)	95.0 (90.3–97.6)	>0.999
Covid-19 occurrence at least 7 days after the second dose in participants with and those without evidence of infection	9	2,332 (1,859)¶	169	2,345 (1,870)¶	94.6 (89.9–97.3)	>0.999

* The total population without baseline infection was 36,523; total population including those with and those without prior evidence of infection was 65,137.
 † The surveillance time is the total time in 1000 person-years for the given end point across all participants within each group at risk for the end point. The time period for Covid-19 case accrual is from 7 days after the second dose to the end of the surveillance period.
 ‡ The credible interval for vaccine efficacy was calculated with the use of a beta-binomial model with prior beta (0.700102, 1) adjusted for the surveillance time.
 § Posterior probability was calculated with the use of a beta-binomial model with prior beta (0.700102, 1) adjusted for the surveillance time.

Efficacia del vaccino contro il Covid-19 almeno 7 giorni dopo la seconda dose.

Tabella 3.

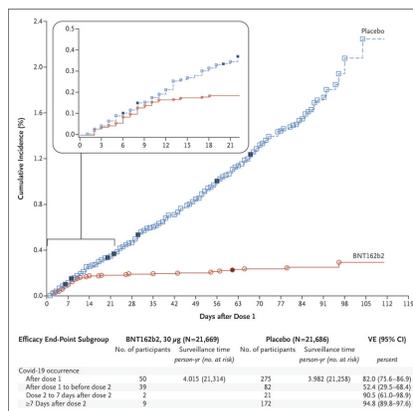
Table 3. Vaccine Efficacy Overall and by Subgroup in Participants without Evidence of Infection before 7 Days after Dose 2.

Efficacy End Point Subgroup	BNT162b2 (N=18,138)	Placebo (N=18,325)	Vaccine Efficacy % (95% CrI)†
	No. of Cases	No. of Cases	
Overall	8	162	95.0 (90.0–97.9)
Age group			
18 to 55 yr	5	114	95.6 (89.4–98.6)
>55 yr	3	48	93.7 (80.6–98.8)
≤65 yr	1	19	94.7 (86.7–99.9)
>75 yr	0	5	100.0 (–11.1–100.0)
Sex			
Male	3	81	96.4 (88.9–99.3)
Female	5	81	93.7 (84.7–98.0)
Race or ethnic group‡			
White	7	146	95.2 (89.8–98.1)
Black or African American	0	7	100.0 (11.2–100.0)
All others	1	9	89.3 (22.6–99.8)
Hispanic or Latino	3	53	94.4 (82.7–98.9)
Non-Hispanic, non-Latino	5	109	95.4 (88.9–98.5)
Country			
Argentina	1	35	97.2 (81.3–99.9)
Brazil	1	8	87.7 (8.1–99.7)
United States	6	119	94.9 (88.6–98.2)

* Surveillance time is the total time in 1000 person-years for the given end point across all participants within each group at risk for the end point. The time period for Covid-19 case accrual is from 7 days after the second dose to the end of the surveillance period.
 † The confidence interval (CrI) for vaccine efficacy is derived according to the Clippinger-Pearson method, adjusted for surveillance time.
 ‡ Race or ethnic group was reported by the participants. "All others" included the following categories: American Indian or Alaska Native, Asian, Native Hawaiian or other Pacific Islander, multiracial, and not reported.

Efficacia del vaccino complessiva e per sottogruppo nei partecipanti senza evidenza di infezione prima di 7 giorni dopo la dose 2.

Figura 3.



Efficacia di BNT162b2 contro Covid-19 dopo la prima dose.

Tra i 36.523 partecipanti che non avevano evidenza di infezione SARS-CoV-2 esistente o precedente, sono stati osservati 8 casi di Covid-19 con insorgenza almeno 7 giorni dopo la seconda dose tra i destinatari del vaccino e 162 tra i destinatari del placebo. Questa suddivisione del caso corrisponde al 95,0% di efficacia del vaccino (intervallo di confidenza [CI] al 95%, da 90,3 a 97,6; **Tabella 2**). Tra i partecipanti con e quelli senza evidenza di precedente infezione da SARS CoV-2, sono stati osservati 9 casi di Covid-19 almeno 7 giorni dopo la seconda dose tra i destinatari del vaccino e 169 tra i destinatari del placebo, corrispondenti al 94,6% di efficacia del vaccino (IC 95% , Da 89,9 a 97,3). Analisi supplementari hanno indicato che l'efficacia del vaccino tra i sottogruppi definiti da età, sesso, razza, etnia, obesità e presenza di una condizione coesistente era generalmente coerente con quella osservata nella popolazione generale (**Tabella 3** e **Tabella S4**). L'efficacia del vaccino tra i partecipanti con ipertensione è stata analizzata separatamente ma era coerente con le analisi degli altri sottogruppi (efficacia del vaccino, 94,6%; 95% CI, da 68,7 a 99,9; suddivisione del caso: BNT162b2, 2 casi; placebo, 44 casi). **Figura 3** mostra casi di Covid-19 o Covid-19 grave con insorgenza in qualsiasi momento dopo la prima dose (popolazione mITT) (dati aggiuntivi sul Covid-19 grave sono disponibili nella **Tabella S5**). Tra la prima e la seconda dose, sono stati osservati 39 casi nel gruppo BNT162b2 e 82 casi nel gruppo placebo, con un'efficacia del vaccino del 52% (95% CI, 29,5-68,4) durante questo intervallo e indicando il vaccino, iniziando non appena 12 giorni dopo la prima dose.

Discussione

Un regime a due dosi di BNT162b2 (30 µg per dose, somministrati a 21 giorni di distanza) è risultato sicuro ed efficace al 95% contro Covid-19. Il vaccino ha soddisfatto entrambi gli endpoint primari di efficacia, con una probabilità superiore al 99,99% di una reale efficacia del vaccino superiore al 30%. Questi risultati soddisfacevano i nostri criteri di successo prespecificati, che dovevano stabilire una probabilità superiore al 98,6% della vera efficacia del vaccino maggiore del 30% e superavano di gran lunga i criteri minimi della FDA per l'autorizzazione.⁹ Sebbene lo studio non sia stato potenziato per valutare in modo definitivo l'efficacia per sottogruppo, le stime puntuali dell'efficacia per i sottogruppi in base a età, sesso, razza, etnia, indice di massa corporea o presenza di una condizione sottostante associata ad un alto rischio di Covid-

Anche 19 complicazioni sono elevate. Per tutti i sottogruppi analizzati in cui si sono verificati più di 10 casi di Covid-19, il limite inferiore dell'intervallo di confidenza del 95% per l'efficacia era superiore al 30%.

L'incidenza cumulativa dei casi di Covid-19 nel tempo tra i destinatari di placebo e vaccino inizia a divergere di 12 giorni dopo la prima dose, 7 giorni dopo il periodo di incubazione virale mediano stimato di 5 giorni,¹⁰ che indica l'inizio precoce di un effetto parzialmente protettivo dell'immunizzazione. Lo studio non è stato progettato per valutare l'efficacia di un regime a dose singola. Tuttavia, nell'intervallo tra la prima e la seconda dose, l'efficacia osservata del vaccino contro il Covid-19 è stata del 52% e nei primi 7 giorni dopo la dose 2 è stata del 91%, raggiungendo la piena efficacia contro la malattia con esordio di almeno 7 giorni dopo la dose 2. Dei 10 casi di Covid-19 grave osservati dopo la prima dose, solo 1 si è verificato nel gruppo vaccino. Questo risultato è coerente con un'elevata efficacia complessiva contro tutti i casi di Covid-19. La divisione del caso grave fornisce una prova preliminare della protezione mediata dal vaccino contro la malattia grave, alleviando molte delle preoccupazioni teoriche sul miglioramento della malattia mediata dal vaccino.¹¹

Il profilo di sicurezza favorevole osservato durante il test di fase 1 di BNT162b2^{4,8} è stato confermato nella parte di fase 2/3 dello studio. Come nella fase 1, la reattogenicità è stata generalmente lieve o moderata e le reazioni sono state meno comuni e più lievi negli adulti più anziani che nei giovani adulti. La reattogenicità sistemica è stata più comune e grave dopo la seconda dose rispetto alla prima dose, sebbene la reattogenicità locale fosse simile dopo le due dosi. Grave affaticamento è stato osservato in circa il 4% dei destinatari di BNT162b2, che è superiore a quello osservato nei destinatari di alcuni vaccini raccomandati per gli anziani.¹² Questo tasso di grave affaticamento è anche inferiore a quello osservato nei soggetti che ricevono un altro vaccino virale approvato per gli anziani.¹³ Nel complesso, gli eventi di reattogenicità sono stati transitori e si sono risolti entro un paio di giorni dall'esordio. La linfoadenopatia, che generalmente si risolve entro 10 giorni, è probabilmente il risultato di una robusta risposta immunitaria indotta dal vaccino. L'incidenza di eventi avversi gravi è stata simile nei gruppi vaccino e placebo (0,6% e 0,5%, rispettivamente).

Questo studio e la sua relazione preliminare hanno diversi limiti. Con circa 19.000 partecipanti per gruppo nel sottogruppo di partecipanti con un tempo di follow-up mediano di 2 mesi dopo la seconda dose, lo studio ha più dell'83% di probabilità di rilevare almeno un evento avverso, se la vera incidenza è dello 0,01%, ma non è abbastanza grande per rilevare in modo affidabile eventi avversi meno comuni. Questo rapporto include 2 mesi di follow-up dopo la seconda dose di vaccino per metà dei partecipanti allo studio e fino a 14 settimane di follow-up massimo per un sottogruppo più piccolo. Pertanto, resta da determinare sia il verificarsi di eventi avversi da più di 2 a 3,5 mesi dopo la seconda dose, sia informazioni più complete sulla durata della protezione. Sebbene lo studio sia stato progettato per seguire i partecipanti per la sicurezza e l'efficacia per 2 anni dopo la seconda dose, data l'elevata efficacia del vaccino, le barriere etiche e pratiche impediscono di seguire i destinatari del placebo per 2 anni senza offrire l'immunizzazione attiva, una volta che il vaccino è stato approvato dalle autorità di regolamentazione e raccomandato dalle autorità sanitarie pubbliche. Si verificherà una valutazione della sicurezza e dell'efficacia a lungo termine di questo vaccino, ma non può essere nel contesto del mantenimento di un gruppo placebo per il periodo di follow-

up pianificato di 2 anni dopo la seconda dose. Questi dati non riguardano se la vaccinazione prevenga l'infezione asintomatica; un endpoint sierologico in grado di rilevare una storia di infezione indipendentemente dalla presenza o meno dei sintomi (anticorpo legante SARS-CoV-2 N) verrà riportato in seguito. Inoltre,

Questo rapporto non affronta la prevenzione del Covid-19 in altre popolazioni, come adolescenti, bambini e donne in gravidanza. I dati sulla sicurezza e sulla risposta immunitaria di questo studio dopo l'immunizzazione di adolescenti di età compresa tra 12 e 15 anni saranno riportati successivamente e sono previsti ulteriori studi per valutare BNT162b2 in donne in gravidanza, bambini di età inferiore a 12 anni e in gruppi a rischio speciale, come persone immunocompromesse. Sebbene il vaccino possa essere conservato fino a 5 giorni alle temperature standard del frigorifero una volta pronto per l'uso, sono necessarie temperature molto basse per la spedizione e una conservazione più lunga. L'attuale requisito di conservazione a freddo può essere alleviato da studi di stabilità in corso e ottimizzazione della formulazione, che possono anche essere descritti nei rapporti successivi.

I dati presentati in questo rapporto hanno un significato al di là delle prestazioni di questo candidato vaccino. I risultati dimostrano che il Covid-19 può essere prevenuto mediante l'immunizzazione, forniscono la prova del concetto che i vaccini a base di RNA sono un nuovo promettente approccio per proteggere gli esseri umani dalle malattie infettive e dimostrano la velocità con cui un vaccino a base di RNA può essere sviluppato con un sufficiente investimento di risorse. Lo sviluppo di BNT162b2 è stato avviato il 10 gennaio 2020, quando la sequenza genetica SARS-CoV-2 è stata rilasciata dal Centro cinese per il controllo e la prevenzione delle malattie e diffusa a livello globale dall'iniziativa GISAID (Global Initiative on Sharing All Influenza Data). Questa rigorosa dimostrazione di sicurezza ed efficacia meno di 11 mesi dopo fornisce una dimostrazione pratica che i vaccini a base di RNA, che richiedono solo informazioni sulla sequenza genetica virale per avviare lo sviluppo, sono un nuovo importante strumento per combattere le pandemie e altre epidemie di malattie infettive. Il disegno della sperimentazione continua di fase 1/2/3 può fornire un modello per ridurre i tempi di sviluppo prolungati che hanno ritardato la disponibilità di vaccini contro altre malattie infettive di importanza medica. Nel contesto dell'attuale pandemia ancora in espansione, il vaccino BNT162b2, se approvato, può contribuire, insieme ad altre misure di salute pubblica, a ridurre la devastante perdita di salute, vita e benessere economico e sociale derivante dalla diffusione globale di Covid-19. Il disegno della sperimentazione continua di fase 1/2/3 può fornire un modello per ridurre i tempi di sviluppo prolungati che hanno ritardato la disponibilità di vaccini contro altre malattie infettive di importanza medica. Nel contesto dell'attuale pandemia ancora in espansione, il vaccino BNT162b2, se approvato, può contribuire, insieme ad altre misure di salute pubblica, a ridurre la devastante perdita di salute, vita e benessere economico e sociale derivante dalla diffusione globale di Covid-19. Il disegno della sperimentazione continua di fase 1/2/3 può fornire un modello per ridurre i tempi di sviluppo prolungati che hanno ritardato la disponibilità di vaccini contro altre malattie infettive di importanza medica. Nel contesto dell'attuale pandemia ancora in espansione, il vaccino BNT162b2, se approvato, può contribuire, insieme ad altre misure di salute pubblica, a ridurre la devastante perdita di salute, vita e benessere economico e sociale derivante dalla diffusione globale di Covid-19.

Funding and Disclosures



Supportato da BioNTech e Pfizer.

I [moduli di divulgazione](#) forniti dagli autori sono disponibili con il testo completo di questo articolo su NEJM.org.

Drs. Polack e Thomas hanno contribuito allo stesso modo a questo articolo.

Questo articolo è stato pubblicato il 10 dicembre 2020 su NEJM.org.

Una [dichiarazione sulla condivisione dei dati](#) fornita dagli autori è disponibile con il testo completo di questo articolo su NEJM.org.

Ringraziamo tutti i partecipanti che si sono offerti volontari per questo studio; ei membri del comitato di monitoraggio dei dati e della sicurezza C4591001 per la loro dedizione e la loro diligente revisione dei dati. Riconosciamo anche i contributi del C4591001 Clinical Trial Group (vedere l' [Appendice Supplementare](#)); Tricia Newell ed Emily Stackpole (ICON, North Wales, PA) per il supporto editoriale finanziato da Pfizer; e il seguente staff Pfizer: Greg Adams, Negar Aliabadi, Mohanish Anand, Fred Angulo, Ayman Ayoub, Melissa Bishop-Murphy, Mark Boaz, Christopher Bowen, Salim Bouguermouh, Donna Boyce, Sarah Burden, Andrea Cawein, Patrick Caubel, Darren Cowen, Kimberly Ann Cristall, Michael Cruz, Daniel Curcio, Gabriela Dávila, Carmel Devlin, Gokhan Duman, Niesha Foster, Maja Gacic, Luis Jodar, Stephen Kay, William Lam, Esther Ladipo, Joaquina Maria Lazaro, Marie-Pierre Hellio Le Graverand-Gastineau, Jacqueline Lowenberg, Rod MacKenzie, Robert Maroko, Jason McKinley, Tracey Mellelieu, Farheen Muzaffar, Brendan O'Neill, Jason Painter, Elizabeth Paulukonis, Allison Pfeffer, Katie Puig, Kimberly Rarrick, Balaji Prabu Raja, Christine Rainey, Kellie Lynn Richard Elizabeth Rogers, Melinda Rottas, Charulata Sabharwal, Vilas Satishchandran, Harpreet Sehra, Judy Sowards, Helen Smith, David Swerdlow, Elisa Harkins Tull, Sarah Tweedy, Erica Weaver, John Wegner, Jenah West, Christopher Webber, David C. Whritenour, Fae Wooding, Emily Worobetz, Xia Xu, Nita Zalavadia, Liping Zhang, il Vaccines Clinical Assay Team, il Vaccines Assay Development Team e tutti i colleghi Pfizer non nominati qui che hanno contribuito al successo di questo studio. Riconosciamo anche i contributi del seguente staff di BioNTech: Corinna Rosenbaum, Christian Miculka, Andreas Kuhn, Ferdia Bates, Paul Strecker, Ruben Rizzi, Martin Bexon, Eleni Lagkadinou e Alexandra Kemmer-Brück; e il seguente staff di Polymun: Dietmar Katinger e Andreas Wagner. Harpreet Sehra, Judy Sowards, Helen Smith, David Swerdlow, Elisa Harkins Tull, Sarah Tweedy, Erica Weaver, John Wegner, Jenah West, Christopher Webber, David C. Whritenour, Fae Wooding, Emily Worobetz, Xia Xu, Nita Zalavadia, Liping Zhang, il Vaccines Clinical Assay Team, il Vaccines Assay Development Team e tutti i colleghi Pfizer non nominati qui che hanno contribuito al successo di questo studio. Riconosciamo anche i contributi del seguente staff di BioNTech: Corinna Rosenbaum, Christian Miculka, Andreas Kuhn, Ferdia Bates, Paul Strecker, Ruben Rizzi, Martin Bexon, Eleni Lagkadinou e Alexandra Kemmer-Brück; e il seguente staff di Polymun: Dietmar Katinger e Andreas Wagner. Harpreet Sehra, Judy Sowards, Helen Smith, David Swerdlow, Elisa Harkins Tull, Sarah Tweedy, Erica Weaver, John Wegner, Jenah West, Christopher Webber, David C. Whritenour, Fae Wooding, Emily Worobetz, Xia Xu, Nita Zalavadia, Liping Zhang, il Vaccines Clinical Assay Team, il Vaccines Assay Development Team e tutti i colleghi Pfizer non nominati qui che hanno contribuito al successo di questo studio. Riconosciamo anche i contributi del seguente staff di BioNTech: Corinna Rosenbaum, Christian Miculka, Andreas Kuhn, Ferdia Bates, Paul Strecker, Ruben Rizzi, Martin Bexon, Eleni Lagkadinou e Alexandra Kemmer-Brück; e il seguente staff di Polymun: Dietmar Katinger e Andreas Wagner. David C. Whritenour, Fae Wooding, Emily Worobetz, Xia Xu, Nita Zalavadia, Liping Zhang, il Vaccines Clinical Assay Team, il Vaccines Assay Development Team e tutti i colleghi Pfizer non nominati qui che hanno contribuito al successo di questo studio. Riconosciamo anche i contributi del seguente staff di BioNTech: Corinna Rosenbaum, Christian Miculka, Andreas Kuhn, Ferdia Bates, Paul Strecker,

Ruben Rizzi, Martin Bexon, Eleni Lagkadinou e Alexandra Kemmer-Brück; e il seguente staff di Polymun: Dietmar Katinger e Andreas Wagner. David C. Whritenour, Fae Wooding, Emily Worobetz, Xia Xu, Nita Zalavadia, Liping Zhang, il Vaccines Clinical Assay Team, il Vaccines Assay Development Team e tutti i colleghi Pfizer non nominati qui che hanno contribuito al successo di questo studio. Riconosciamo anche i contributi del seguente staff di BioNTech: Corinna Rosenbaum, Christian Miculka, Andreas Kuhn, Ferdia Bates, Paul Strecker, Ruben Rizzi, Martin Bexon, Eleni Lagkadinou e Alexandra Kemmer-Brück; e il seguente staff di Polymun: Dietmar Katinger e Andreas Wagner. Riconosciamo anche i contributi del seguente staff di BioNTech: Corinna Rosenbaum, Christian Miculka, Andreas Kuhn, Ferdia Bates, Paul Strecker, Ruben Rizzi, Martin Bexon, Eleni Lagkadinou e Alexandra Kemmer-Brück; e il seguente staff di Polymun: Dietmar Katinger e Andreas Wagner. Riconosciamo anche i contributi del seguente staff di BioNTech: Corinna Rosenbaum, Christian Miculka, Andreas Kuhn, Ferdia Bates, Paul Strecker, Ruben Rizzi, Martin Bexon, Eleni Lagkadinou e Alexandra Kemmer-Brück; e il seguente staff di Polymun: Dietmar Katinger e Andreas Wagner.

Affiliazioni autore

Da Fundacion INFANT (FPP) e iTrials-Hospital Militar Central (GPM), Buenos Aires; State University of New York, Upstate Medical University, Syracuse (SJT) e Vaccine Research and Development, Pfizer, Pearl River (JA, AG, KAS, KK, WVK, DC, PRD, KUJ, WCG) - entrambi a New York; Vaccine Research and Development, Pfizer, Hurley, Regno Unito (NK, SL, RB); Ricerca e sviluppo di vaccini (JLP, PL) e sicurezza mondiale, sorveglianza della sicurezza e gestione dei rischi (SM), Pfizer, Collegeville, PA; Associação Obras Sociais Irmã Dulce e Oswaldo Cruz Foundation, Bahia (EDM) e Centro Paulista de Investigação Clínica, São Paulo (CZ) - entrambi in Brasile; Sviluppo prodotto globale, Pfizer, Peapack, NJ (SR); Ospedale pediatrico di Cincinnati, Cincinnati (RWF); Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, Baltimora (LLH); BioNTech, Mainz (ÖT., U.Ş.) e Medizentrum Essen Borbeck, Essen (AS) - entrambi in Germania; Tiervlei Trial Center, Karl Bremer Hospital, Cape Town, Sud Africa (HN); Università Hacettepe, Ankara, Turchia (S.Ü.); e sicurezza mondiale, sorveglianza della sicurezza e gestione dei rischi, Pfizer, Groton, CT (DBT).

Inviare le richieste di ristampa al Dr. Absalon in Pfizer, 401 N. Middletown Rd., Pearl River, NY 10965, o a judith.absalon@pfizer.com.

Un elenco completo degli sperimentatori nel C4591001 Clinical Trial Group è fornito [nell'Appendice Supplementare](#), disponibile su NEJM.org.

Materiale supplementare

Protocollo	PDF	4781KB
Appendice supplementare	PDF	341KB
Moduli di divulgazione	PDF	559KB
Dichiarazione sulla condivisione dei dati	PDF	71KB

Riferimenti (13)



1. Centro risorse per il Coronavirus della Johns Hopkins University. Dashboard COVID-19 del Center for Systems Science and Engineering (CSSE) della Johns Hopkins University. 2020 (<https://coronavirus.jhu.edu/map.html>).
[Google Scholar](#)
2. World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 — 11 March 2020 (<https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19--11-march-2020>).
[Google Scholar](#)
3. Centers for Disease Control and Prevention. COVID-19 information page (<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/index.html>).
[Google Scholar](#)
4. Walsh EE, Frenck RW Jr, Falsey AR, et al. Safety and immunogenicity of two RNA-based Covid-19 vaccine candidates. *N Engl J Med*. DOI: 10.1056/NEJMoa2027906.
[Free Full Text](#) | [Google Scholar](#)
5. Pardi N, Tuyishime S, Muramatsu H, et al. Expression kinetics of nucleoside-modified mRNA delivered in lipid nanoparticles to mice by various routes. *J Control Release* 2015;217:345-351.
[Crossref](#) | [Web of Science](#) | [Medline](#) | [Google Scholar](#)
6. Karikó K, Muramatsu H, Welsh FA, et al. Incorporation of pseudouridine into mRNA yields superior nonimmunogenic vector with increased translational capacity and biological stability. *Mol Ther* 2008;16:1833-1840.
[Crossref](#) | [Web of Science](#) | [Medline](#) | [Google Scholar](#)
7. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science* 2020;367:1260-1263.
[Crossref](#) | [Web of Science](#) | [Medline](#) | [Google Scholar](#)
8. Sahin U, Muik A, Derhovanessian E, et al. BNT162b2 elicits SARS-CoV-2 neutralising antibodies and TH1 T cells in humans. preprint.

[Google Scholar](#)

-
9. Food and Drug Administration. Guidance for industry: emergency use authorization for vaccines to prevent COVID-19. October 2020 (<https://www.fda.gov/media/142749/download>).

[Google Scholar](#)

-
10. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, et al. The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application. *Ann Intern Med* 2020;172:577-582.

[Crossref](#) | [Web of Science](#) | [Medline](#) | [Google Scholar](#)

-
11. Haynes BF, Corey L, Fernandes P, et al. Prospects for a safe COVID-19 vaccine. *Sci Transl Med* 2020;12(568):eabe0948-eabe0948.

[Crossref](#) | [Web of Science](#) | [Medline](#) | [Google Scholar](#)

-
12. Cowling BJ, Perera RAPM, Valkenburg SA, et al. Immunogenicità comparativa di diverse opzioni di vaccino antinfluenzale potenziato per gli anziani: uno studio randomizzato e controllato. *Clin Infect Dis* 2020 ; 71: 1704 - 1714 .

[Crossref](#) | [Medline](#) | [Google Scholar](#)

-
13. Food and Drug Administration. Informazioni sul prodotto Shingrix (vaccino zoster ricombinante, adiuvato). 2019 (<https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/vaccines/shingrix>).

[Google Scholar](#)[Chiudi riferimenti](#)

Citando articoli (3) ▼

[Chiudi citando articoli](#)**Di più**

IMMUNIZZAZIONE

INFEZIONE VIRALE

FARMACI, DISPOSITIVI E FDA

Altro dalla settimana del 10 dicembre 2020[←](#) [→](#)**ARTICOLO ORIGINALE**