The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ARTICOLO ORIGINALE

Sicurezza, immunogenicità ed efficacia del vaccino BNT162b2 Covid-19 negli adolescenti

Robert W. Frenck, Jr., medico, Nicola P. Klein, MD, Ph.D., Nicholas Kitchin, medico, Alejandra Gurtman, MD, Judith Absalon, dottore in medicina, Stephen Lockhart, DM, John L. Perez, medico, Emmanuel B. Walter, medico, Shelly Senders, MD, Ruth Bailey, laurea, Kena A. Swanson, Ph.D., Hua Ma, Ph.D., Xia Xu, Ph.D., Kenneth Koury, Ph.D., Warren V. Kalina, Ph.D., David Cooper, Ph.D., Timothy Jennings, FARE, Donald M. Brandon, medico, Stephen J. Thomas, medico, Özlem Türeci, medico, Dina B. Tresnan, DVM, Ph.D., Susan Mather, MD, Philip R. Dormitzer, MD, Ph.D., Uğur Şahin, medico, Kathrin U. Jansen, Ph.D., e William C. Gruber, MDet al.,per il gruppo di sperimentazione clinica C4591001 *

May 27, 2021
DOI: 10.1056/NEJMoa2107456

Articolo | Figure/Media

Metrica

27 referenze

Astratto

SFONDO

Fino a poco tempo fa, i vaccini contro la sindrome respiratoria acuta grave coronavirus 2 (SARS-CoV-2) non erano stati autorizzati per l'uso di emergenza in persone di età inferiore ai 16 anni. Sono necessari vaccini sicuri ed efficaci per proteggere questa popolazione, facilitare l'apprendimento e la socializzazione di persona e contribuire all'immunità del gregge.

METODI

In questo studio multinazionale in corso, controllato con placebo, in cieco per l'osservatore, abbiamo assegnato in modo casuale ai partecipanti un rapporto 1:1 a ricevere due iniezioni, a distanza di 21 giorni, di 30 µg di BNT162b2 o placebo. La non inferiorità della risposta immunitaria a BNT162b2 nei partecipanti di età compresa tra 12 e 15 anni rispetto a quella dei partecipanti di età compresa tra 16 e 25 anni era un obiettivo di immunogenicità. Sono state valutate la sicurezza (reattogenicità ed eventi

avversi) e l'efficacia contro la malattia da coronavirus confermata 2019 (Covid-19; esordio, ≥7 giorni dopo la dose 2) nella coorte di età compresa tra 12 e 15 anni.

RISULTATI

Complessivamente, 2260 adolescenti di età compresa tra 12 e 15 anni hanno ricevuto iniezioni; Il 1131 ha ricevuto BNT162b2 e il 1129 ha ricevuto il placebo. Come è stato riscontrato in altri gruppi di età, BNT162b2 aveva un profilo favorevole di sicurezza ed effetti collaterali, con reattogenicità prevalentemente transitoria da lieve a moderata (prevalentemente dolore al sito di iniezione [nel 79-86% dei partecipanti], affaticamento [nel 60- 66%] e cefalea [dal 55 al 65%]); non ci sono stati eventi avversi gravi correlati al vaccino e pochi eventi avversi gravi complessivi. Il rapporto medio geometrico dei titoli neutralizzanti SARS-CoV-2 al 50% dopo la dose 2 nei partecipanti di età compresa tra 12 e 15 anni rispetto ai partecipanti di età compresa tra 16 e 25 anni era 1,76 (intervallo di confidenza al 95% [CI] , da 1,47 a 2,10), che soddisfaceva il criterio di non inferiorità di un limite inferiore dell'intervallo di confidenza al 95% a due code maggiore di 0. 67 e ha indicato una risposta maggiore nella coorte di età compresa tra 12 e 15 anni. Tra i partecipanti senza evidenza di precedente infezione da SARS-CoV-2, non sono stati rilevati casi di Covid-19 con un inizio di 7 o più giorni dopo la dose 2 tra i destinatari di BNT162b2 e 16 casi si sono verificati tra i destinatari di placebo. L'efficacia del vaccino osservata è stata del 100% (IC 95%, da 75,3 a 100).

CONCLUSIONI

Il vaccino BNT162b2 nei riceventi di età compresa tra 12 e 15 anni ha avuto un profilo di sicurezza favorevole, ha prodotto una risposta immunitaria maggiore rispetto ai giovani adulti ed è stato altamente efficace contro il Covid-19. (Finanziato da BioNTech e Pfizer; numero C4591001 ClinicalTrials.gov, NCT04368728.)

Introduction

A partire dal 21 maggio 2021, la pandemia di coronavirus 2019 (Covid-19) ha causato oltre 165 milioni di infezioni in tutte le età a livello globale, oltre a oltre 3,4 milioni di morti. [1] BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) è un vaccino contro il Covid-19 contenente RNA messaggero modificato da nucleosidi che codifica per la glicoproteina spike del coronavirus 2 (SARS-CoV-2) della sindrome respiratoria acuta grave. [2] Negli adulti sani, due dosi da 30 µg di BNT162b2 hanno suscitato titoli neutralizzanti elevati e risposte delle cellule T CD4+ e CD8+ robuste e antigene-specifiche contro SARS-CoV-2. [3,4]Nella parte di fase 2-3 di uno studio globale, di fase 1-2-3 randomizzato e controllato in corso che ha coinvolto partecipanti di età pari o superiore a 16 anni, BNT162b2 aveva un profilo di sicurezza favorevole caratterizzato da dolore transitorio da lieve a moderato al sito di iniezione, affaticamento e mal di testa ed era efficace al 95% nel prevenire Covid-19 da 7 giorni dopo la dose 2. [5] Sulla base di questi risultati, BNT162b2 ha ricevuto l'autorizzazione all'uso di emergenza dalla Food and Drug Administration l'11 dicembre 2020, per Covid-19 prevenzione nelle persone di età pari o superiore a 16 anni. [6] Il 10 maggio 2021, l'autorizzazione all'uso di emergenza è stata ampliata per includere le persone di età pari o superiore a 12 anni sulla base dei dati presentati in questo rapporto. [7] Altri vaccini

contro SARS-CoV-2 sono autorizzati per l'uso di emergenza[1,8-10] ; tuttavia, BNT162b2 è l'unico attualmente autorizzato per l'uso in persone di età inferiore ai 16 anni.

Sebbene i bambini e gli adolescenti abbiano generalmente un Covid-19 più lieve rispetto agli adulti, in questa popolazione possono verificarsi malattie gravi, specialmente in quelli con condizioni mediche di base. [11] Gli adolescenti possono svolgere un ruolo importante nella trasmissione di SARS-CoV-2. [12,13] Pertanto, la loro vaccinazione può prevenire la malattia e contribuire all'immunità di gregge. Inoltre, con l'immunizzazione delle persone anziane, le persone più giovani rappresentano una percentuale maggiore di infezioni da Covid-19. [14,15] La pandemia ha interrotto l'educazione e lo sviluppo sociale degli studenti e ha contemporaneamente gravato sui caregiver. [16-18] Vaccini sicuri ed efficaci per le popolazioni più giovani sono quindi di primaria importanza.

metodi

OBIETTIVI, PARTECIPANTI E SUPERVISIONE

Abbiamo condotto uno studio di fase 3 randomizzato, controllato con placebo, in cieco per l'osservatore come parte di uno studio di fase 1–2–3 per valutare la sicurezza, l'immunogenicità e l'efficacia di BNT162b2 in persone sane di età pari o superiore a 12 anni. Questo rapporto presenta i risultati dei partecipanti di età compresa tra 12 e 15 anni arruolati negli Stati Uniti, compresi i confronti descrittivi della sicurezza tra i partecipanti in quella coorte di età e quelli di età compresa tra 16 e 25 anni e una valutazione della non inferiorità dell'immunogenicità nella coorte dai 12 ai 15 anni a quella della coorte dai 16 ai 25 anni. I dati sono stati raccolti fino alla data limite del 13 marzo 2021.

I partecipanti idonei erano sani o avevano una malattia preesistente stabile (inclusa l'epatite B, l'epatite C o l'infezione da virus dell'immunodeficienza umana). Sono state escluse le persone con una precedente diagnosi clinica o virologica di Covid-19 o infezione da SARS-CoV-2, precedente vaccinazione contro il coronavirus, diagnosi di un disturbo da immunocompromissione o immunodeficienza o trattamento con terapia immunosoppressiva (inclusi agenti citotossici e glucocorticoidi sistemici).

La condotta etica dello studio è riassunta nell'Appendice Supplementare , disponibile con il testo completo di questo articolo su NEJM.org. Ulteriori dettagli della sperimentazione sono forniti nel protocollo , disponibile su NEJM.org. Pfizer era responsabile della progettazione e della conduzione dello studio, della raccolta e dell'analisi dei dati, dell'interpretazione dei dati e della scrittura del manoscritto presentato. Sia Pfizer che BioNTech hanno prodotto il vaccino e il placebo. BioNTech è stato lo sponsor normativo dello studio e ha contribuito all'interpretazione dei dati e alla scrittura del manoscritto. Tutti i dati erano a disposizione degli autori, che ne garantiscono l'accuratezza e la completezza e l'aderenza dello studio al protocollo.

PROCEDURE

La randomizzazione è stata condotta con l'uso di un sistema di risposta interattivo basato sul Web. I partecipanti sono stati assegnati in un rapporto 1:1 a ricevere due iniezioni intramuscolari di 30 μg di

BNT162b2 o placebo (soluzione salina) a distanza di 21 giorni. Per la valutazione delle reazioni immediate associate al vaccino, i partecipanti sono stati osservati in clinica per 30 minuti dopo la vaccinazione.

SICUREZZA

Gli obiettivi di sicurezza includevano la valutazione degli eventi di reattogenicità locale o sistemica, che venivano registrati dai partecipanti in un diario elettronico (e-diary) per 7 giorni dopo ogni dose. Sono stati registrati anche eventi avversi non richiesti (cioè quelli segnalati dal partecipante senza la richiesta del diario elettronico) ed eventi avversi gravi dal ricevimento della prima dose fino a 1 mese e 6 mesi dopo la dose 2, rispettivamente.

IMMUNOGENICITÀ

Le valutazioni dell'immunogenicità (test di neutralizzazione del siero SARS-CoV-2 e dominio di legame al recettore [RBD]-binding o S1-binding IgG direct immunoassays Luminex) sono state eseguite prima della vaccinazione e 1 mese dopo la dose 2, come descritto in precedenza. [3]L'obiettivo dell'immunogenicità era mostrare la non inferiorità della risposta immunitaria a BNT162b2 nei partecipanti di età compresa tra 12 e 15 anni rispetto a quella dei partecipanti di età compresa tra 16 e 25 anni. La non inferiorità è stata valutata tra i partecipanti che non avevano evidenza di precedente infezione da SARS-CoV-2 con l'uso dell'intervallo di confidenza bilaterale al 95% per il rapporto medio geometrico dei titoli neutralizzanti SARS-CoV-2 al 50% in 12-15 - partecipanti di un anno rispetto ai partecipanti di età compresa tra 16 e 25 anni 1 mese dopo la dose 2. L'immunogenicità di BNT162b2 è stata valutata in partecipanti con e senza evidenza sierologica o virologica di precedente infezione da SARS-CoV-2. Gli endpoint corrispondenti erano la media geometrica dei titoli neutralizzanti SARS-CoV-2 al basale (cioè,

EFFICACIA

L'efficacia di BNT162b2 contro il Covid-19 confermato con un esordio 7 o più giorni dopo la dose 2 è stata riassunta nei partecipanti che non avevano evidenza di una precedente infezione da SARS-CoV-2, nonché in tutti i partecipanti vaccinati. La sorveglianza per potenziali casi di Covid-19 è stata intrapresa durante il processo; se una malattia respiratoria acuta si sviluppava in un partecipante, il partecipante veniva testato per SARS-CoV-2. I metodi per identificare le infezioni da SARS-CoV-2 e le diagnosi di Covid-19 sono riassunti nell'appendice supplementare .

ANALISI STATISTICA

La popolazione di sicurezza includeva tutti i partecipanti che avevano ricevuto almeno una dose di BNT162b2 o placebo. Il sottoinsieme di reattogenicità includeva tutti i partecipanti di età compresa tra 12 e 15 anni e un sottoinsieme di partecipanti di età compresa tra 16 e 25 anni (coloro che hanno ricevuto un diario elettronico per registrare gli eventi di reattogenicità). Gli endpoint di sicurezza sono presentati in modo descrittivo come conteggi, percentuali e intervalli di confidenza bilaterali Clopper-Pearson associati al 95%, con eventi avversi ed eventi avversi gravi descritti secondo i termini del *Medical Dictionary for Regulatory Activities* , versione 23.1, per ciascun gruppo.

L'immunogenicità è stata valutata in un sottoinsieme casuale di partecipanti in ciascuna coorte di età con l'uso di una semplice procedura di selezione casuale del campione. Per le valutazioni

dell'immunogenicità, tutti i partecipanti in entrambe le coorti di età provenivano da siti statunitensi. La popolazione di immunogenicità della dose 2 che poteva essere valutata includeva partecipanti che sono stati sottoposti a randomizzazione e hanno ricevuto due dosi di BNT162b2 in conformità con il protocollo, hanno ricevuto la dose 2 entro la finestra prespecificata (da 19 a 42 giorni dopo la dose 1), avevano almeno un'immunogenicità valida e determinata risultato di un campione di sangue ottenuto entro 28-42 giorni dopo la dose 2 e non presentava deviazioni importanti dal protocollo. La non inferiorità della risposta immunitaria a BNT162b2 nei partecipanti di età compresa tra 12 e 15 anni rispetto a quella dei partecipanti di età compresa tra 16 e 25 anni è stata valutata sulla base del rapporto medio geometrico di SARS-CoV-2 50 % di titoli neutralizzanti. Si stima che un campione di 225 riceventi BNT162b2 che potrebbero essere valutati (o 280 riceventi BNT162b2 complessivi) in ciascuna coorte di età fornisca il 90,8% di potere per dichiarare la non inferiorità (definito come un limite inferiore dell'intervallo di confidenza al 95% per il rapporto della media geometrica di > 0,67). Una limitazione della fornitura del laboratorio di analisi del lotto virale qualificato utilizzato per la convalida del dosaggio e per i test clinici ha portato allo studio un numero di partecipanti inferiore a quello previsto per le analisi di immunogenicità. I calcoli dei rapporti delle medie geometriche, dei titoli delle medie geometriche e dei GMFR sono descritti nel Si stima che un campione di 225 riceventi BNT162b2 che potrebbero essere valutati (o 280 riceventi BNT162b2 complessivi) in ciascuna coorte di età fornisca il 90,8% di potere per dichiarare la non inferiorità (definito come un limite inferiore dell'intervallo di confidenza al 95% per il rapporto della media geometrica di > 0,67). Una limitazione della fornitura del laboratorio di analisi del lotto virale qualificato utilizzato per la convalida del dosaggio e i test clinici ha portato allo studio un numero di partecipanti inferiore a quello previsto per le analisi di immunogenicità. I calcoli dei rapporti delle medie geometriche, dei titoli delle medie geometriche e dei GMFR sono descritti nel Si stima che un campione di 225 riceventi BNT162b2 che potrebbero essere valutati (o 280 riceventi BNT162b2 complessivi) in ciascuna coorte di età fornisca il 90,8% di potere per dichiarare la non inferiorità (definito come un limite inferiore dell'intervallo di confidenza al 95% per il rapporto della media geometrica di > 0,67). Una limitazione della fornitura del laboratorio di analisi del lotto virale qualificato utilizzato per la convalida del dosaggio e per i test clinici ha portato allo studio un numero di partecipanti inferiore a quello previsto per le analisi di immunogenicità. I calcoli dei rapporti delle medie geometriche, dei titoli delle medie geometriche e dei GMFR sono descritti nel Una limitazione della fornitura del laboratorio di analisi del lotto virale qualificato utilizzato per la convalida del dosaggio e i test clinici ha portato allo studio un numero di partecipanti inferiore a quello previsto per le analisi di immunogenicità. I calcoli dei rapporti delle medie geometriche, dei titoli delle medie geometriche e dei GMFR sono descritti nel Una limitazione della fornitura del laboratorio di analisi del lotto virale qualificato utilizzato per la convalida del dosaggio e per i test clinici ha portato allo studio un numero di partecipanti inferiore a quello previsto per le analisi di immunogenicità. I calcoli dei rapporti delle medie geometriche, dei titoli delle medie geometriche e dei GMFR sono descritti nelAppendice supplementare .

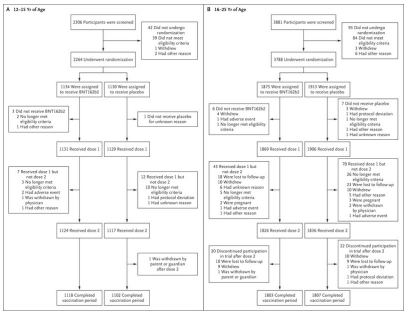
Sebbene la valutazione formale dell'efficacia dovesse essere basata sui risultati complessivi ottenuti in tutte le coorti di età, il piano di analisi statistica specificava che sarebbero stati forniti riepiloghi descrittivi dell'efficacia per ciascuna coorte di età (il fattore di stratificazione). L'analisi di efficacia per la coorte di età compresa tra 12 e 15 anni è stata pianificata come analisi descrittiva perché il numero di casi che si sarebbero verificati nei sottogruppi di età era sconosciuto. La popolazione di efficacia che è

stata valutata includeva tutti i partecipanti idonei di età compresa tra 12 e 15 anni che sono stati sottoposti a randomizzazione e hanno ricevuto due dosi di BNT162b2 o placebo, hanno ricevuto la dose 2 entro la finestra prestabilita (da 19 a 42 giorni dopo la dose 1) e non ha avuto grandi deviazioni dal protocollo. La popolazione di efficacia disponibile comprendeva tutti i partecipanti che avevano ricevuto una o due dosi. L'efficacia del vaccino è stata definita come 100 × (1-IRR), dove IRR è il rapporto tra il tasso di una prima malattia Covid-19 confermata nel gruppo BNT162b2 e il tasso corrispondente nel gruppo placebo. Sono stati calcolati gli intervalli di confidenza al 95% di Clopper-Pearson a due code (non aggiustati per confronti multipli). Poiché il numero di partecipanti che hanno riportato sintomi ma mancava un risultato valido del test di reazione a catena della polimerasi era piccolo, i dati per questi partecipanti non sono stati imputati nell'analisi.

Risultati

PARTECIPANTI

Figura 1.



Screening, randomizzazione e somministrazione di vaccini e placebo.

Tabella 1.

Table 1. **Demographic Characteristics of the Participants.***

Characteristic	BNT162b2		Placebo	
	12–15 Yr (N=1131)	16–25 Yr (N=537)	12–15 Yr (N=1129)	16–25 Yr (N=561)
Male sex — no. (%)	567 (50.1)	255 (47.5)	585 (51.8)	269 (48.0)
Race or ethnic group — no. (%)†				
White	971 (85.9)	445 (82.9)	962 (85.2)	466 (83.1)
Black or African American	52 (4.6)	47 (8.8)	57 (5.0)	50 (8.9)
American Indian or Alaska Native	4 (0.4)	7 (1.3)	3 (0.3)	1 (0.2)
Asian	72 (6.4)	22 (4.1)	71 (6.3)	21 (3.7)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	3 (0.3)	3 (0.6)	0	1 (0.2)
Multiracial	23 (2.0)	12 (2.2)	29 (2.6)	19 (3.4)
Not reported	6 (0.5)	1 (0.2)	7 (0.6)	3 (0.5)
Hispanic or Latinx ethnic group — no. (%)†				
Hispanic or Latinx	132 (11.7)	112 (20.9)	130 (11.5)	105 (18.7)
Non-Hispanic or non-Latinx	997 (88.2)	423 (78.8)	996 (88.2)	456 (81.3)
Not reported	2 (0.2)	2 (0.4)	3 (0.3)	0
Country — no. (%)				
Argentina	0	20 (3.7)	0	28 (5.0)
Brazil	0	24 (4.5)	0	19 (3.4)
Germany	0	11 (2.0)	0	20 (3.6)
South Africa	0	34 (6.3)	0	45 (8.0)
Turkey	0	12 (2.2)	0	15 (2.7)
United States	1131 (100)	436 (81.2)	1129 (100)	434 (77.4)
Age at vaccination — yr				
Mean	13.6±1.11	19.4±3.26	13.6±1.11	19.6±3.33
Median (range)	14.0 (12–15)	18.0 (16–25)	14.0 (12–15)	19.0 (16–25)
Baseline SARS-CoV-2 status — no. (%)‡				
Positive	46 (4.1)	30 (5.6)	47 (4.2)	34 (6.1)
Negative	1028 (90.9)	497 (92.6)	1023 (90.6)	522 (93.0)
Missing	57 (5.0)	10 (1.9)	59 (5.2)	5 (0.9)

* Plus–minus values are means ±SD. Results are for the reactogenicity subset of the safety population, which included all participants in the 12-to-15-year-old cohort and a subset of participants in the 16-to-25-year-old cohort. Percentages may not total 100 because of rounding.
† Race and ethnic group were reported by the participants.
‡ A positive severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) status required a positive N-binding antibody result at vaccination visit 1, a positive nucleic acid amplification test (NAAT) result at vaccination visit 1, or a medical history of coronavirus disease 2019 (Covid-19).

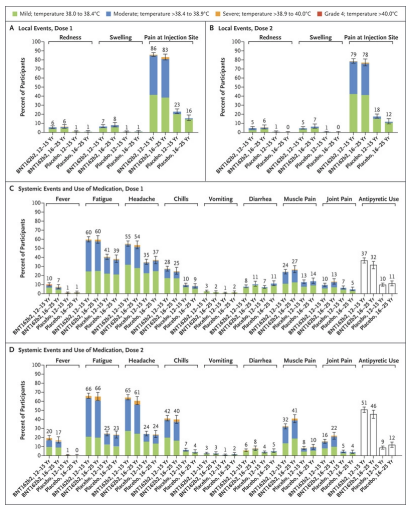
Caratteristiche demografiche dei partecipanti.

Tra il 15 ottobre 2020 e il 12 gennaio 2021, sono stati sottoposti a screening per l'inclusione un totale di 2306 adolescenti di età compresa tra 12 e 15 anni circa e 2264 sono stati randomizzati in 29 centri statunitensi; 2260 partecipanti hanno ricevuto iniezioni, con 1131 che hanno ricevuto BNT162b2 e 1129 che hanno ricevuto placebo (Figura 1). Oltre il 97% dei destinatari di BNT162b2 ha ricevuto la dose 2. Nel sottogruppo di reattogenicità, tutti i partecipanti di età compresa tra 12 e 15 anni provenivano dagli Stati Uniti e i partecipanti di età compresa tra 16 e 25 anni sono stati reclutati a livello globale (Tabella 1). Sebbene il precedente Covid-19 documentato fosse un criterio di esclusione, circa il 5% dei partecipanti era positivo alla SARS-CoV-2 al basale, probabilmente a causa di una precedente infezione asintomatica. Nel sottogruppo di immunogenicità, tutti i partecipanti in entrambe le coorti di età provenivano dagli Stati Uniti. Tra i 2260 partecipanti di età compresa tra 12 e 15 anni, il 51% era di sesso maschile, l'86% di razza bianca e il 12% di origine ispanica o latina. Complessivamente, 1308 partecipanti (58%) hanno avuto almeno 2 mesi di follow-up dopo la loro seconda dose di vaccino. Le popolazioni di prova sono riassunte nella Tabella S1 nell'Appendice Supplementare .

SICUREZZA

Reattogenicità

Figura 2.



Reazioni locali ed eventi sistemici segnalati entro 7 giorni dalla somministrazione di BNT162b2 o Placebo.

In entrambe le coorti di età, i riceventi BNT162b2 hanno riportato più eventi locali e sistemici rispetto ai riceventi placebo (Figura 2). Gli eventi locali e sistemici sono stati generalmente di gravità da lieve a moderata, segnalati con frequenze simili in entrambe le coorti di età e in genere si sono risolti entro 1 o 2 giorni. In entrambe le coorti di età, il dolore al sito di iniezione è stata la reazione locale più comune. Dolore grave al sito di iniezione dopo qualsiasi dose di BNT162b2 è stato riportato nell'1,5% dei partecipanti di età compresa tra 12 e 15 anni e nel 3,4% dei partecipanti di età compresa tra 16 e 25 anni; nessun dolore severo è stato riportato dopo la somministrazione del placebo.

In entrambe le coorti di età, cefalea e affaticamento sono stati gli eventi sistemici segnalati più frequentemente. Dopo l'iniezione di BNT162b2, sono stati segnalati forti mal di testa e grave affaticamento in una percentuale inferiore di partecipanti di età compresa tra 12 e 15 anni rispetto ai

partecipanti di età compresa tra 16 e 25 anni. La febbre (temperatura corporea orale, ≥38°C) si è verificata dopo la dose 2 di BNT162b2 nel 20% dei riceventi di età compresa tra 12 e 15 anni e nel 17% dei riceventi di età compresa tra 16 e 25 anni. L'uso di agenti antipiretici era leggermente più frequente tra i riceventi BNT162b2 di età compresa tra 12 e 15 anni rispetto a quelli di età compresa tra 16 e 25 anni (37% contro 32% dopo la dose 1 e 51% contro 46% dopo dose 2). La febbre con una temperatura superiore a 40 °C si è verificata in 1 (0,1%) dei partecipanti di età compresa tra 12 e 15 anni 1 giorno dopo la dose 1 di BNT162b2. In generale,

Eventi avversi

Tra i partecipanti di età compresa tra 12 e 15 anni, gli eventi avversi che si sono verificati dalla dose 1 fino a 1 mese dopo la dose 2 sono stati segnalati dal 6% dei destinatari di BNT162b2 e placebo; leggermente più destinatari BNT162b2 rispetto ai destinatari placebo hanno riportato eventi avversi correlati (3% vs 2%) (Tabella S2). Tra i destinatari di BNT162b2 di età compresa tra 16 e 25 anni, l'11% ha riportato eventi avversi e il 6% ha avuto eventi avversi correlati al vaccino. Tra i destinatari di BNT162b2, eventi avversi gravi sono stati segnalati nello 0,6% di coloro che avevano un'età compresa tra 12 e 15 anni e nell'1,7% di quelli di età compresa tra 16 e 25 anni.

Un destinatario di BNT162b2 nella coorte di età compresa tra 12 e 15 anni ha interrotto la vaccinazione a causa di un evento avverso correlato al vaccino: una temperatura superiore a 40 ° C (descritta sopra) in un ragazzo di 14 anni che era SARS-CoV -2–negativo al basale, non ha riportato anamnesi medica e non ha avuto altri sintomi. Ha ricevuto BNT162b2 dose 1 e ha avuto febbre (temperatura, 40,4°C) 1 giorno dopo la vaccinazione, che si è risolta 2 giorni dopo. Il partecipante non ha ricevuto la dose 2 ma è rimasto nello studio per il follow-up di sicurezza. Un ricevente di BNT162b2 nella coorte di età compresa tra 16 e 25 anni ha interrotto la vaccinazione a causa di forti dolori al sito di iniezione e cefalea, entrambi riportati 1 giorno dopo la dose 1 e risolti entro 1 giorno. Linfoadenopatia è stata riportata in 9 dei 1131 riceventi BNT162b2 (0,8%) e in 2 dei 1129 riceventi placebo (0. 2%) di età compresa tra 12 e 15 anni, rispetto a 1 su 536 riceventi BNT162b2 (0,2%) e in nessun ricevente placebo di età compresa tra 16 e 25 anni. L'appendicite è stata riportata in 2 partecipanti: 1 ricevente BNT162b2 nella coorte di età compresa tra 16 e 25 anni e 1 ricevente placebo nella coorte di età compresa tra 12 e 15 anni. Non sono stati osservati eventi avversi di trombosi o ipersensibilità o anafilassi correlata al vaccino. Pochi partecipanti in qualsiasi coorte (≤0,4% fino a 1 mese dopo la dose 2) hanno avuto eventi avversi gravi e nessuno è stato considerato dagli investigatori correlato al vaccino. Non sono stati segnalati decessi. 1 ricevente BNT162b2 nella coorte di età compresa tra 16 e 25 anni e 1 ricevente placebo nella coorte di età compresa tra 12 e 15 anni. Non sono stati osservati eventi avversi di trombosi o ipersensibilità o anafilassi correlata al vaccino. Pochi partecipanti in qualsiasi coorte (≤0,4% fino a 1 mese dopo la dose 2) hanno avuto eventi avversi gravi e nessuno è stato considerato dagli investigatori correlato al vaccino. Non sono stati segnalati decessi. 1 ricevente BNT162b2 nella coorte di età compresa tra 16 e 25 anni e 1 ricevente placebo nella coorte di età compresa tra 12 e 15 anni. Non sono stati osservati eventi avversi di trombosi o ipersensibilità o anafilassi correlata al vaccino. Pochi partecipanti in qualsiasi coorte (≤0,4% fino a 1 mese dopo la dose 2) hanno avuto eventi avversi gravi e nessuno è stato considerato dagli investigatori correlato al vaccino. Non sono stati segnalati decessi.

IMMUNOGENICITÀ

Tavolo 2.

Table 2. SARS-CoV-2 Serum Neutralization Assay Results 1 Month after Dose 2 of BNT162b2 among Participants without Evidence of Infection.*

Age Group	No. of Participants	Geometric Mean 50% Neutralizing Titer (95% CI)†	Geometric Mean Ratio (95% CI), 12 to 15 Yr vs. 16 to 25 Yr‡
12–15 yr	190	1219.5 (1095.5–1402.5)	1.76 (1.47–2.10)
16–25 yr	170	705.1 (621.4–800.2)	—

* Results are for the subset of participants in the dose 2 immunogenicity population that could be evaluated (i.e., participants who underwent randomization and received two BNT162b2 doses in accordance with the protocol, received dose 2 within the prespecified window, had at least one valid and determinate immunogenicity result from a blood sample obtained within 28 to 42 days after dose 2, and had no major protocol deviations) who had no evidence of previous SARS-CoV-2 infection. Participants without evidence of previous infection were those who had no serologic or virologic evidence (up to 1 month after receipt of the last dose) of past SARS-CoV-2 infection (i.e., N-binding antibody [serum] negative at vaccination visit 1 and SARS-CoV-2 not detected by NAAT [nasal swab] at vaccination visits 1 and 2) and had negative NAAT results (nasal swab) at any unscheduled visit up to 1 month after dose 2.

† Geometric mean titers and two-sided 95% confidence intervals were calculated by exponentiating the mean logarithm of the titers and the corresponding confidence intervals (based on the Student's t distribution). Assay results below the lower limit of quantitation were set to 0.5 times the lower limit of quantitation.

‡ The geometric mean ratio and two-sided 95% confidence intervals were calculated by exponentiating the mean difference of the logarithms of the titers (the 12-to-15-year-old cohort minus the 16-to-25-year-old cohort) and the corresponding confidence intervals (based on the Student's t distribution). The noninferiority criterion was met, since the lower boundary of the two-sided confidence interval for the geometric mean ratio was greater than 0.67.

Risultati del test di neutralizzazione del siero SARS-CoV-2 1 mese dopo la dose 2 di BNT162b2 tra i partecipanti senza evidenza di infezione.

La risposta immunitaria a BNT162b2 negli adolescenti di età compresa tra 12 e 15 anni non è stata inferiore a quella osservata nei giovani adulti di età compresa tra 16 e 25 anni. Il rapporto della media geometrica del titolo della media geometrica neutralizzante BNT162b2 nei partecipanti di età compresa tra 12 e 15 anni rispetto a quello dei partecipanti di età compresa tra 16 e 25 anni 1 mese dopo la dose 2 era 1,76 (intervallo di confidenza al 95% [CI] , da 1,47 a 2,10) (Tabella 2), che soddisfaceva il criterio di non inferiorità (ovvero, un limite inferiore dell'intervallo di confidenza bilaterale al 95% di > 0,67). Il limite inferiore dell'intervallo di confidenza bilaterale al 95% per il rapporto della media geometrica era maggiore di 1, indicando una risposta maggiore negli adolescenti rispetto ai giovani adulti.

Tra tutti i partecipanti, indipendentemente dall'evidenza sierologica di una precedente infezione da SARS-CoV-2, la media geometrica del titolo di neutralizzazione del siero 1 mese dopo la dose 2 di BNT162b2 era 1283,0 nella coorte di età compresa tra 12 e 15 anni e 730,8 nella coorte di età compresa tra 16 e 15 anni. Coorte di 25 anni (Fig. S2). I corrispondenti titoli medi geometrici a 1 mese tra i destinatari del placebo erano 15,1 e 10,7. Sono stati osservati aumenti sostanziali del titolo neutralizzante del 50% rispetto al basale, con GMFR dal basale a 1 mese dopo la dose 2 di 118,3 tra i partecipanti di età compresa tra 12 e 15 anni e 71,2 tra i partecipanti di età compresa tra 16 e 25 anni. partecipanti. I corrispondenti GMFR tra i destinatari del placebo erano 1.4 e 1.1.

EFFICACIA

Tabella 3.

Table 3. Vaccine Efficacy against Covid-19 in Participants 12 to 15 Years of Age.*

Efficacy End Point†	BNT162b2		Placebo		% Vaccine Efficacy (95% CI)‡
	No. of Participants with Event/Total No.§	Surveillance Time (No. at Risk)¶	No. of Participants with Event/Total No.§	Surveillance Time (No. at Risk)¶	
Covid-19 occurrence at least 7 days after dose 2 in participants without evidence of previous infection	0/1005	0.154 (1001)	16/978	0.147 (972)	100 (75.3–100)
Covid-19 occurrence at least 7 days after dose 2 in participants with or without evidence of previous infection	0/1119	0.170 (1109)	18/1110	0.163 (1094)	100 (78.1–100)

* Results are for the efficacy population that could be evaluated, which included all eligible 12-to-15-year-old participants who received two doses of BNT162b2 or placebo as randomly assigned, with dose 2 received within the prespecified window, and had no major protocol deviations.

† Participants without evidence of previous infection were those who had no serologic or virologic evidence of past SARS-CoV-2 infection before 7 days after dose 2 (i.e., N-binding antibody testing [serum] negative at vaccination visit 1 and SARS-CoV-2 not detected by NAAT [nasal swab] at vaccination visits 1 and 2) and had negative NAAT results (nasal swab) at any unscheduled visit before 7 days after dose 2.

‡ The 95% confidence interval for vaccine efficacy was derived on the basis of the Clopper–Pearson method with adjustment for surveillance time.

§ The number of participants with a first occurrence of Covid-19 at 7 or more days after dose 2 and the total number of participants with data are shown.

¶ Total surveillance time in 1000 person-years for the given end point across all participants within each group of participants who were at risk for the end point is shown. The period for Covid-19 case accrual was from 7 days after dose 2 to the end of the surveillance period.

Efficacia del vaccino contro il Covid-19 nei partecipanti dai 12 ai 15 anni.

Tra i partecipanti del 1983 alla coorte di età compresa tra 12 e 15 anni che potevano essere valutati e non avevano evidenza di precedente infezione da SARS-CoV-2, nessun caso di Covid-19 con un inizio di 7 o più giorni dopo la dose 2 sono stati osservati tra i riceventi BNT162b2 e 16 casi sono stati osservati tra i riceventi placebo, che corrispondevano a un'efficacia del vaccino osservata del 100% (95% CI, da 75,3 a

100) (Tabella 3). Allo stesso modo, nel gruppo che includeva tutti i 2229 partecipanti alla coorte di età compresa tra 12 e 15 anni che potevano essere valutati, indipendentemente dal fatto che avessero prove di una precedente infezione da SARS-CoV-2, l'efficacia del vaccino da 7 giorni dopo la dose 2 era del 100% (95% CI, da 78,1 a 100), senza casi di Covid-19 osservati tra i riceventi BNT162b2 e 18 casi osservati tra i riceventi placebo. Dopo la dose 1 e prima della dose 2, sono stati notati 3 casi di Covid-19 (entro 11 giorni dopo la dose 1) tra i riceventi BNT162b2, rispetto a 12 casi tra i destinatari del placebo (efficacia del vaccino, 75%; 95% CI, da 7,6 a 95,5) (Tabella S3). Nessun caso di grave Covid-19 è stato osservato in questa coorte di età.

Discussione

Un regime a due dosi di 30 µg di BNT162b2 somministrato a 21 giorni di distanza ad adolescenti di età compresa tra 12 e 15 anni è risultato sicuro e immunogenico e ha determinato un'efficacia vaccinale osservata del 100% contro Covid-19 a partire da 7 giorni dopo la dose 2. BNT162b2 ha suscitato un elevata risposta immunitaria negli adulti, [3] che si è tradotta in un'efficacia del vaccino del 95% tra i partecipanti allo studio di fase 2-3 di età pari o superiore a 16 anni. [5]La non inferiorità dell'immunogenicità negli adolescenti di età compresa tra 12 e 15 anni, come mostrato nel nostro studio, è stata inizialmente pianificata come valutazione primaria dell'efficacia del vaccino attraverso "immunobridging", un approccio in cui l'efficacia di un vaccino è dedotta dai dati di immunogenicità . L'analisi di efficacia è stata descrittiva perché non era previsto un numero sufficiente di casi di Covid-19. Tuttavia, dato il numero di casi e la precisione delle stime sull'efficacia del vaccino, l'efficacia del vaccino in questo studio fornisce un alto livello di certezza sui risultati dell'efficacia. Il limite inferiore dell'intervallo di confidenza del 95% per l'efficacia del vaccino, che era maggiore del 75%, fornisce prove sostanziali dell'efficacia in questo gruppo di età ed è coerente con l'elevata efficacia precedentemente riportata nei partecipanti di età pari o superiore a 16 anni. [5]Sebbene BNT162b2 sia un regime a due dosi, negli studi clinici e sulla base di dati reali è stata riportata una protezione precoce dopo una singola dose. [5,19,20] È rassicurante che la protezione precoce sia osservata anche in questa fascia di età, date le importanti implicazioni per la salute pubblica per il controllo della pandemia.

La valutazione di BNT162b2 negli adolescenti più giovani è stata intrapresa per diversi motivi. Si dice che l'incidenza di Covid-19 sia più alta tra gli adolescenti dai 12 ai 17 anni rispetto ai bambini più piccoli. [21] Inoltre, i bambini, in particolare provenienti da famiglie a basso reddito, sono stati colpiti negativamente dalla mancanza di apprendimento di persona durante la pandemia. [17,18] Pertanto, una dimostrazione di efficacia e sicurezza negli adolescenti di età compresa tra 12 e 15 anni è importante al fine di estendere l'autorizzazione all'uso di emergenza per includere bambini di età pari o superiore a 12 anni e compiere un passo fondamentale verso il raggiungimento dell'immunità di gregge . Infine, il profilo favorevole di sicurezza ed effetti collaterali e l'elevata efficacia, insieme al rapporto rischio-beneficio accettabile negli adolescenti, ora giustificano la valutazione del vaccino nei gruppi di età più giovani.[22]

Il profilo di sicurezza favorevole di BNT162b2, che è stato osservato negli adulti nello studio cardine e attraverso la farmacovigilanza in corso dopo l'introduzione del vaccino, è stato osservato anche nei

riceventi di età compresa tra 12 e 15 anni. [5,23] L' aderenza era alta, con oltre il 97% dei destinatari di BNT162b2 che riceveva la dose 2. Come precedentemente riportato per i destinatari del vaccino di età pari o superiore a 16 anni, gli eventi sistemici nei destinatari di BNT162b2 di età compresa tra 12 e 15 anni sono stati segnalati più spesso dopo la dose 2 che dopo la dose 1. [5]L'uso di antipiretici dopo entrambe le dosi era leggermente superiore nella coorte di età compresa tra 12 e 15 anni rispetto a quella tra i 16 ei 25 anni. Questo profilo di sicurezza favorevole è importante, perché esiste un precedente per i vaccini che sono sempre più reattivi quando somministrati a persone più giovani. Nella piccola percentuale di partecipanti che erano SARS-CoV-2-positivi al basale, non sono state notate differenze nella reattogenicità da coloro che erano SARS-CoV-2-negativi al basale, il che supporta l'immunizzazione senza screening per prove di precedenti SARS-CoV -2 infezione.

Questi risultati hanno diverse implicazioni. È probabile che la vaccinazione degli adolescenti conferisca il beneficio diretto di prevenire la malattia insieme a benefici indiretti, inclusa la protezione della comunità. [24] Sebbene i bambini abbiano generalmente un carico inferiore di Covid-19 sintomatico rispetto agli adulti, le scuole, gli sport giovanili e altri raduni comunitari possono rappresentare importanti fonti di epidemie e trasmissione in corso, nonostante gli alti tassi di immunizzazione degli adulti. [13,14,25] La vaccinazione degli adolescenti consentirà loro di reintegrarsi nella società e riprendere l'apprendimento di persona in sicurezza, risultati particolarmente importanti visti i gravi effetti sulla salute mentale della pandemia di Covid-19 su questo gruppo. [18,22,26] Dati recenti del mondo reale suggeriscono che BNT162b2 previene l'infezione asintomatica.[19,27] Data l'immunogenicità e l'efficacia osservate, è probabile che la vaccinazione prevenga anche l'infezione asintomatica nei bambini, ampliando così la protezione della comunità.

Questa analisi ha alcuni limiti. L'analisi dell'efficacia è stata prespecificata come descrittiva perché non è stato possibile calcolare una dimensione accurata del campione per valutare l'efficacia del vaccino prima dell'inizio della sperimentazione, date le incertezze sull'incidenza dell'infezione da SARS-CoV-2. Pertanto, la base primaria per stabilire l'efficacia negli adolescenti di età compresa tra 12 e 15 anni era una risposta anticorpale neutralizzante che è risultata non inferiore a quella dei soggetti vaccinati di età pari o superiore a 16 anni, per i quali era stata dimostrata l'efficacia. . [5] Questo rapporto include dati sulla sicurezza per 1 mese di follow-up dopo la dose 2 per alcuni partecipanti. Non sono ancora disponibili dati sulla sicurezza a lungo termine, sulla durata dell'efficacia e sulle risposte anticorpali nei bambini.

Sebbene la diversità razziale ed etnica fosse inferiore tra i partecipanti di età compresa tra 12 e 15 anni rispetto a quelli di età pari o superiore a 16 anni, l'efficacia del vaccino in quest'ultima fascia di età è coerente tra i sottogruppi razziali ed etnici, [5]e un modello simile è probabile nella coorte più giovane. Tutti i partecipanti di età compresa tra 12 e 15 anni a questo studio sono stati arruolati in centri statunitensi, mentre i partecipanti di età compresa tra 16 e 25 anni sono stati reclutati a livello globale. Nel sottogruppo di immunogenicità, tuttavia, tutti i partecipanti in entrambe le coorti di età provenivano dagli Stati Uniti. La limitazione della fornitura del laboratorio di prova ha comportato un numero inferiore di partecipanti alle analisi di immunogenicità del previsto; tuttavia, anche con la dimensione del campione più piccola e la potenza inferiore, lo studio ha comunque stabilito la non inferiorità della risposta immunitaria. Sebbene alcuni partecipanti abbiano ricevuto altre vaccinazioni

durante il periodo di prova, non abbiamo esaminato formalmente la vaccinazione concomitante con BNT162b2 e altri vaccini ricevuti durante l'adolescenza. Questi risultati non determinano se la vaccinazione BNT162b2 prevenga l'infezione asintomatica o la trasmissione di SARS-CoV-2; la sorveglianza asintomatica è in corso in questa fascia di età.

Data la sicurezza, la risposta immunitaria e l'efficacia del vaccino BNT162b2 negli adolescenti di età compresa tra 12 e 15 anni riportati in questa analisi, sono in corso studi per valutare queste misure nei bambini più piccoli e in altre popolazioni speciali, come le donne in gravidanza.

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.

Questo articolo è stato pubblicato il 27 maggio 2021 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 Sheena Hunt, che ha scritto la prima bozza del manoscritto sotto la direzione degli autori, e Tricia Newell e Philippa Jack (tutte di ICON) per la scrittura medica e l'assistenza editoriale con una versione precedente del manoscritto, finanziata da Pfizer; tutti i partecipanti che si sono offerti volontari per questa sperimentazione; i membri del comitato per il monitoraggio dei dati e della sicurezza — Jonathan Zenilman, Kathryn Edwards, Lawrence Stanberry, Robert Belshe e Steven G. Self — che hanno riesaminato i dati sulla sicurezza dello studio su base settimanale; 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, Carmel Devlin, Niesha Foster, Luis Jodar, Stephen Kay, Esther Ladipo, Marie-Pierre Hellio Le Graverand-Gastineau, Juleen Gayed, Jacqueline Lowenberg, Rod MacKenzie, Robert Maroko, Jason McKinley, Tracey Mellelieu, Brendan O'Neill, Jason Painter, Sohil Patel, Elizabeth Paulukonis, Allison Pfeffer, Katie Puig, Kimberly Rarrick, Balaji Prabu Raja, Kellie Lynn Richardson, Elizabeth Rogers, Melinda Rottas, Charulata Sabharwal, Vilas Satishchandran, Harpreet Seehra, Judy Sewards, Helen Smith, Uzma Sarwar, David Swerdlow, Elisa Harkins Tull, Sarah Tweedy, Erica Weaver, John Wegner , Jenah West, David C. Whritenour, Fae Wooding, Emily Worobetz, Nita Zalavadia, Liping Zhang e Lefteris Zolotas, tutti di Pfizer, per il loro contributo a questo lavoro; il Pfizer Vaccines Clinical Assay Team, il Pfizer Vaccines Assay Development Team, e tutti i colleghi Pfizer qui non nominati che hanno contribuito al successo di questo processo; Corinna Rosenbaum, Christian Miculka, Andreas Kuhn, Ferdia Bates, Paul Strecker, Ruben Rizzi, Martin Bexon, Eleni Lagkadinou e Alexandra Kemmer-Brück (tutti di BioNTech); e Dietmar Katinger e Andreas Wagner (entrambi di Polymun).

Affiliazioni all'autore

Dall'ospedale pediatrico di Cincinnati, Cincinnati (RWF); Kaiser Permanente Vaccine Study Center, Oakland (NPK) e California Research Foundation, San Diego (DMB), entrambi in California; Ricerca e sviluppo di vaccini, Pfizer, Hurley, Regno Unito (NK, SL, RB); Ricerca e sviluppo di vaccini, Pfizer, Pearl River (AG, JA,

KAS, KK, WVK, DC, PRD, KUJ, WCG) e SUNY Upstate Medical University, Siracusa (SJT) — entrambi a New York; Ricerca e sviluppo di vaccini (JLP, HM, XX) e sicurezza mondiale, sorveglianza della sicurezza e gestione dei rischi (SM), Pfizer, Collegeville, PA; Duke Human Vaccine Institute, Durham, NC (EBW); Mittenti Pediatria, South Euclid, OH (SS); Professionisti della ricerca clinica, Chesterfield, MO (TJ); BioNTech, Mainz, Germania (Ö.T., U.Ş.); e sicurezza mondiale,

Indirizzare le richieste di ristampa al Dr. Gurtman presso Vaccine Research and Development, Pfizer, 401 N. Middletown Rd., Pearl River, NY 10965, o a alejandra.gurtman@pfizer.com .

I membri del C4591001 Clinical Trial Group sono elencati nell'Appendice supplementare , disponibile su NEJM.org.

Materiale supplementare

Protocollo	PDF	2028 KB
Appendice supplementare	PDF	828 KB
Moduli di divulgazione	PDF	827 KB
Dichiarazione sulla condivisione dei dati	PDF	70 KB

Referenze (27)

1. Organizzazione mondiale della Sanità. Cruscotto della malattia da coronavirus (COVID-19). 2021 (https://covid19.who.int/).
Google Scholar

2. Pfizer Manufacturing Belgio NV. Vaccino Pfizer-BioNTech COVID-19: scheda informativa per gli operatori sanitari che somministrano il vaccino (fornitori di vaccinazione). 2021 (http://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=14471).
Google Scholar

3. Walsh EE , Frenck RW Jr , Falsey AR , et al. Sicurezza e immunogenicità di due candidati al vaccino Covid-19 a base di RNA. N Inglese J Med 2020 ;383: 2439 - 2450 .
Testo completo gratuito Web of Science Medline Google Scholar

4. Sahin U , Muik A , Vogler I , et al. BNT162b2 induce anticorpi neutralizzanti SARS-CoV-2 e cellule T nell'uomo. Dicembre 11 , il 2020 (https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.12.09.20245175v1). prestampa.
Google Scholar

5. Polack FP , Thomas SJ , Kitchin N , et al. Sicurezza ed efficacia del vaccino BNT162b2 mRNA Covid-19. N Inglese J Med 2020 ;383: 2603 - 2615 .
Testo completo gratuito Web of Science Medline Google Scholar

6. La FDA intraprende azioni chiave nella lotta contro COVID-19 rilasciando l'autorizzazione all'uso di emergenza per il primo vaccino COVID-19. Comunicato stampa della Food and Drug Administration, Silver Spring, MD , dicembre 11 , il 2020 (https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-takes-key-action-fight-against-covid -19-rilascio-di-emergenza-autorizzazione-uso-primo-covid-19).
Google Scholar

7. Aggiornamento sul coronavirus (COVID-19): la FDA autorizza il vaccino Pfizer-BioNTech COVID-19 per l'uso di emergenza negli adolescenti in un'altra importante azione nella lotta alla pandemia. Comunicato stampa della Food and Drug Administration, Silver Spring, MD , maggio 10 , 2021 (https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-pfizer -biontech-covid-19-vaccino-uso-di-emergenza).
Google Scholar

8. Organizzazione mondiale della Sanità. Stato dei vaccini COVID-19 all'interno del processo di valutazione OMS EUL/PQ. 2021 (https://extranet.who.int/pqweb/sites/default/files/documents/Status_COVID_VAX_23March2021_0.pdf).
Google Scholar

9. Agenzia europea per i medicinali. Vaccini autorizzati per il COVID-19. 2021 (https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/vaccines-covid-19/covid-19- vaccini-autorizzati#autorizzati-covid-19-sezione-vaccini).
Google Scholar

10. Food and Drug Administration. Vaccini contro il covid19. 2021 (https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/coronavirus-disease-2019-covid-19/covid-19-vaccines).
Google Scholar

11. Tsabouri S , Makis A , Kosmeri C , Siomou E . Fattori di rischio per la gravità nei bambini con malattia da coronavirus 2019: una revisione completa della letteratura. Pediatr Clin North Am 2021 ;68: 321 - 338 .
Crossref Web of Science Medline Google Scholar

12. Rumain B , Schneiderman M , Geliebter A . Prevalenza di COVID-19 negli adolescenti e nei giovani rispetto agli anziani negli stati in cui si registrano picchi. PLoS One 2021 ;16(3): e0242587 - e0242587 .
Crossref Web of Science Medline Google Scholar

13. Szablewski CM , Chang KT , Brown MM , et al. Trasmissione e infezione da SARS-CoV-2 tra i partecipanti a un campo notturno — Georgia, giugno 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2020 ; 69: 1023 - 1025 .

Crossref Web of Science Medline Google Scholar

14. La casa Bianca. Briefing stampa del team di risposta COVID-19 della Casa Bianca e dei funzionari della sanità pubblica. Mese di aprile 5 , 2021 (https://www.whitehouse.gov/briefing-room/press-briefings/2021/04/05/press-briefing-by-white-house-covid-19-response-team-and-public -funzionari-sanitari-24/).
Google Scholar

15. Centri per il controllo e la prevenzione delle malattie. Rilevatore di dati COVID. 2021 (https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#trends_dailytrendscases).
Google Scholar

16. Buonsenso D , Roland D , De Rose C , et al. Chiusura delle scuole durante la pandemia di COVID-19: una situazione globale catastrofica. Pediatr Infect Dis J 2021 ;40(4): e146 - e150 .
Crossref Web of Science Medline Google Scholar

17. Masonbrink AR , Hurley E . Sostegno ai bambini durante la chiusura delle scuole per il COVID-19. Pediatria 2020 ;146(3): e20201440 - e20201440 .
Crossref Web of Science Medline Google Scholar

18. Townsend E . Dibattito: l'impatto della chiusura delle scuole e del lockdown sulla salute mentale nei giovani. Salute mentale dell'adolescenza 2020 ;25: 265 - 266 .
Crossref Web of Science Medline Google Scholar

19. Dagan N , Barda N , Kepten E , et al. BNT162b2 mRNA vaccino Covid-19 in un contesto di vaccinazione di massa a livello nazionale. N Inglese J Med 2021 ;384: 1412 - 1423 .
Testo completo gratuito Web of Science Medline Google Scholar

20. Thompson MG , Burgess JL , Naleway AL , et al. Stime provvisorie dell'efficacia del vaccino dei vaccini BNT162b2 e mRNA-1273 COVID-19 nella prevenzione dell'infezione da SARS-CoV-2 tra il personale sanitario, i primi soccorritori e altri lavoratori essenziali e in prima linea - otto località negli Stati Uniti, dicembre 2020-marzo 2021. MMWR Morb Rep. settimanale mortale 2021 ;70: 495 - 500 .
Crossref Web of Science Medline Google Scholar

21. Leeb RT , Price S , Sliwa S , et al. Tendenze COVID-19 tra i bambini in età scolare - Stati Uniti, 1 marzo - 19 settembre 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2020 ; 69: 1410 - 1415 .
Crossref Web of Science Medline Google Scholar

22. Cooper DM , Afghani B , Byington CL , et al. Test e sperimentazioni del vaccino SARS-CoV-2 nella popolazione pediatrica: sfide biologiche, etiche, di ricerca e di implementazione. Pediatr Res 2021 24 febbraio (Epub prima della stampa).

Crossref Web of Science Medline Google Scholar

23. Gee J , Marquez P , Su J , et al. Primo mese di monitoraggio della sicurezza del vaccino COVID-19 — Stati Uniti, 14 dicembre 2020–13 gennaio 2021. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2021 ;70: 283 - 288 .
Crossref Web of Science Medline Google Scholar

24. Kao CM , Orenstein WA , Anderson EJ . L'importanza di promuovere i vaccini contro il coronavirus 2 per la sindrome respiratoria acuta grave nei bambini. Clin Infect Dis 2021 ;72: 515 - 518 .
Crossref Web of Science Medline Google Scholar

25. Russell FM , Greenwood B . Chi dovrebbe avere la priorità per la vaccinazione contro il COVID-19? Hum Vaccin Immunother 2021 ;17: 1317 - 1321 .
Crossref Web of Science Medline Google Scholar

26. Jones EAK , Mitra AK , Bhuiyan AR . Impatto di COVID-19 sulla salute mentale negli adolescenti: una revisione sistematica. Int J Environ Res Public Health 2021 ;18: 2470 - 2470 .
Crossref Web of Science Medline Google Scholar

27. Tande AJ , Pollock BD , Shah ND , et al. Impatto del vaccino COVID-19 sull'infezione asintomatica tra i pazienti sottoposti a screening molecolare COVID-19 pre-procedurale. Clin Infect Dis 2021 10 marzo (Epub prima della stampa).
Crossref Medline Google Scholar

Chiudi Riferimenti

Di più VACCINI INFEZIONE VIRALE

Più dalla settimana del 10 giugno 2021

RIVEDERE L'ARTICOLO
Recenti progressi nel trattamento del melanoma
BD Curti e MB Faries

ARTICOLO ORIGINALE
Anticorpi patologici contro il fattor
M. Scully e altri