

▼ Questo medicamento è soggetto a monitoraggio addizionale. Ciò consente una rapida identificazione delle nuove conoscenze in materia di sicurezza. Chi esercita una professione sanitaria è invitato a segnalare un nuovo o serio effetto collaterale sospetto. Per indicazioni a proposito della segnalazione di effetti collaterali, cfr. la rubrica «Effetti indesiderati». Le seguenti informazioni sul prodotto verranno aggiornate regolarmente non appena saranno disponibili nuovi dati e rapporti sulla sicurezza.

Spikevax ha indicazioni omologate in via temporanea, cfr. la rubrica «Proprietà/Effetti».

AVVERTENZA IMPORTANTE per l'impiego di Spikevax 0.20 mg/ml:

La formulazione in questa informazione professionale (0,20 mg/ml con tappo di plastica rosso flip-off) è destinata al ciclo di vaccinazione primaria con 100 µg di RNA messaggero (elasomeran) negli adulti e negli adolescenti e alla terza vaccinazione di soggetti immunocompromessi (con 100 µg di mRNA). Per il ciclo di vaccinazione primaria di bambini di età compresa tra 6 mesi e 11 anni e per la dose di richiamo in generale a partire dai 18 anni (richiamo fino a 50 µg), consultare l'informazione professionale separata (formulazione diversa con concentrazione diversa). Se la dose da 0,10 mg/ml non dovesse essere disponibile, è possibile usare la dose da 0,20 mg/ml anche per i bambini di età compresa tra 6 anni e 11 anni e per la dose di richiamo in generale (booster).

Per la vaccinazione di neonati e bambini piccoli (età compresa tra 6 mesi e <6 anni) è consentito UNICAMENTE l'uso della formulazione da 0,10 mg/ml in flaconcino. Cfr. l'informazione professionale di Spikevax 0,10 mg/ml.

Spikevax 0,20 mg/ml

Vaccino a mRNA anti-COVID-19 (modificato a livello dei nucleosidi)

Composizione

Principi attivi

Una dose (0,5 ml) Spikevax 0,20 mg/ml formulazione del primo ciclo di vaccinazione contiene 100 µg di RNA messaggero (mRNA) (elasomeran).

Una dose (0,25 ml) della formulazione Spikevax 0,20 mg/ml del ciclo di vaccinazione primario per i bambini di età compresa tra 6 anni e 11 anni contiene 50 µg di elasomeran.

Una dose di richiamo per gli adulti (booster, 0,25 ml) della formulazione Spikevax 0,20 mg/ml contiene 50 µg di elasomeran.

Elasomeran è un mRNA a singolo filamento con capping in 5' prodotto dai corrispondenti modelli di DNA nell'ambito di una trascrizione in vitro acellulare che codifica per la glicoproteina spike (S) virale di SARS-CoV-2. L'mRNA è inserito in nanoparticelle lipidiche.

Sostanze ausiliarie

Lipide SM-102, colesterolo, 1,2-distearoil-sn-glicerolo-3-fosfolina (DSPC), 1,2-dimiristoil-rac-glicerolo-3-metil-poliossietilene (PEG2000 DMG), trometamolo, trometamolo cloridrato, acido acetico, sodio acetato triidrato, saccarosio, acqua per preparazioni iniettabili.

Ogni dose da 0,5 ml della dispersione di 0,20 mg/ml contiene 0,033 mg di sodio.

Forma farmaceutica e quantità di principio attivo per unità

Dispersione per preparazione iniettabile (pH 7,0-8,0) di colore da bianco a biancastro, 0,20 mg/ml.

Ogni flacone contiene 5 ml di dispersione.

Indicazioni/possibilità d'impiego

Indicazione omologata in via temporanea:

Spikevax è indicato per l'immunizzazione attiva per la prevenzione della malattia da coronavirus 2019 (COVID-19) causata dal virus SARS-CoV-2 in bambini di età compresa tra 6 mesi e <2 anni particolarmente a rischio.

A causa dell'incompletezza dei dati clinici in sede di valutazione della domanda, questa indicazione viene omologata in via temporanea (art. 9a legge sugli agenti terapeutici). L'omologazione temporanea è vincolata necessariamente all'adempimento tempestivo delle condizioni. Una volta soddisfatte le condizioni, l'omologazione temporanea può essere convertita in un'omologazione ordinaria.

Indicazione omologata in via ordinaria:

Spikevax è indicato per l'immunizzazione attiva per la prevenzione della malattia da coronavirus 2019 (COVID-19) causata dal virus SARS-CoV-2 in soggetti di età pari o superiore a 2 anni.

L'uso di questo vaccino deve essere conforme alle raccomandazioni ufficiali.

Posologia/impiego

Spikevax deve essere somministrato da un operatore sanitario addestrato.

I flaconcini di Spikevax 0,20 mg/ml sono multidose. Un massimo di 10 dosi da 0,5 ml possono essere prelevate da ciascun flaconcino, oppure un massimo di 20 dosi da 0,25 ml.

Per l'applicazione si dovrebbero usare aghi di calibro 21G o più sottili.

Posologia abituale

Soggetti di età pari o superiore a 12 anni (ciclo di vaccinazione primario)

Spikevax 0,20 mg/ml viene somministrato in un ciclo di due dosi da 100 µg (0,5 ml ciascuna).

La seconda dose deve essere somministrata un mese dopo la prima (vedere «Avvertenze e misure precauzionali»).

Soggetti di età compresa tra 6 e 11 anni

Spikevax 0,20 mg/ml viene somministrato in un ciclo di due dosi da 50 µg (0,25 ml ciascuna).

La seconda dose deve essere somministrata un mese dopo la prima (cfr. Rubrica «Avvertenze e misure precauzionali»).

Soggetti di età tra 6 mesi e 5 anni

Vedere l'informazione professionale per la formulazione Spikevax 0,10 mg/ml.

Terza dose

Persone con sistema immunitario indebolito dai 12 anni

Nelle persone con sistema immunitario indebolito, la terza dose Spikevax 0,20 mg/ml può essere somministrata a distanza di almeno 28 giorni dalla seconda dose (come terza dose da 100 µg di mRNA/0,5 ml). Ciò si basa su uno studio che ha rilevato che una dose addizionale di vaccino a mRNA aumenta la capacità di produrre anticorpi contro il virus responsabile della malattia COVID-19 nei pazienti sottoposti a trapianto d'organo con sistema immunitario indebolito. Sebbene manchino prove dirette del fatto che la capacità di produrre anticorpi protegga questi pazienti dalle forme gravi di COVID-19, si presume che la dose addizionale possa aumentare il grado di protezione, quantomeno in alcuni pazienti.

Vaccinazione di richiamo (booster)

Una vaccinazione di richiamo (booster) con 50 µg di mRNA (0,25 ml) di Spikevax può essere somministrata per via intramuscolare a soggetti di età pari o superiore a 18 anni e a soggetti di età pari o superiore a 12 anni particolarmente a rischio a distanza di almeno 6 mesi dalla seconda dose.

Dopo il ciclo di vaccinazione primaria con Spikevax, i titoli anticorpali neutralizzanti contro SARS-CoV-2 possono fornire protezione continua contro la malattia da Covid-19 sintomatica per più di 6 mesi.

La decisione su quando e a chi somministrare una vaccinazione di richiamo (dose booster) di Spikevax deve basarsi sui dati disponibili relativamente all'efficacia del vaccino, tenendo presente che i dati sulla sicurezza sono limitati. La valutazione deve considerare anche il rischio di gravi effetti indesiderati delle vaccinazioni (EIV), segnatamente miocardite e pericardite che possono colpire persone fino ai 40 anni e che sembrano interessare prevalentemente il sesso maschile. Il rapporto

rischio-beneficio di una vaccinazione booster con Spikevax per prevenire casi sintomatici di COVID-19 nelle persone fino ai 30 anni di età non è attualmente documentato.

Una volta conclusa l'immunizzazione di base con un altro vaccino anti-COVID-19 omologato, è possibile somministrare una singola dose booster di Spikevax 0,20 mg/ml (50 µg di mRNA, 0,25 ml) come vaccinazione di richiamo eterologa. L'intervallo posologico per la dose booster eterologa e i soggetti per i quali è indicata sono gli stessi.

I bambini di età compresa tra 6 e 11 anni che hanno ricevuto la prima dose di Spikevax devono ricevere anche la seconda dose di Spikevax per concludere la vaccinazione.

Al fine di garantire la tracciabilità dei medicinali di produzione biotecnologica, il nome e il numero di lotto del prodotto somministrato devono essere documentati a ogni trattamento.

Il paziente dovrà ricevere una tessera del paziente su cui saranno registrati il nome del vaccino, il numero di lotto, la data della seconda dose, la data della vaccinazione di richiamo e le informazioni sulla segnalazione degli eventi avversi.

Pazienti anziani

La sicurezza e l'efficacia di Spikevax sono state valutate in uno studio clinico in corso di fase 3 condotto su partecipanti di età pari o superiore a 18 anni inclusi 3 768 soggetti di età pari o superiore a 65 anni. Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei soggetti anziani di età \geq 65 anni.

Bambini

Questa formulazione (0,20 mg/ml) NON deve essere usata nei bambini di età inferiore a 6 anni.

Per la vaccinazione dei bambini di età inferiore a 6 anni si deve usare UNICAMENTE la formulazione 0,10 mg/ml in flaconcini.

La sicurezza e l'efficacia di Spikevax in soggetti di età inferiore a 6 mesi non sono state ancora dimostrate. Non sono disponibili dati.

Spikevax non è indicato nei bambini di età inferiore a 6 mesi.

Modo di somministrazione

Spikevax deve essere somministrato per via intramuscolare. La sede preferita è la regione deltoidea nella parte superiore del braccio o, nei lattanti e nei bambini piccoli, la parte anterolaterale della coscia.

Non somministrare questo vaccino per via endovenosa, sottocutanea o intradermica.

Per l'applicazione e il prelievo dai flaconcini si devono usare aghi da 21G o più sottili.

Il vaccino non deve essere miscelato nella stessa siringa con altri vaccini o medicinali, né deve essere diluito.

Per le precauzioni da adottare prima di somministrare il vaccino, vedere la sezione «Avvertenze e misure precauzionali».

Per le istruzioni relative a scongelamento, manipolazione e smaltimento del vaccino, vedere la rubrica «Altre indicazioni».

Controindicazioni

Spikevax è controindicato nei soggetti con reazioni allergiche gravi note (ad es. anafilassi) a qualsiasi componente del vaccino o a una dose precedente del vaccino anti-COVID-19 di Moderna (vedere “Composizione”).

Avvertenze e misure precauzionali

Ipersensibilità e anafilassi

Sono stati segnalati casi di anafilassi. Devono essere sempre immediatamente disponibili un trattamento medico e una supervisione adeguati nel caso di una reazione anafilattica in seguito alla somministrazione di Spikevax.

A seguito della vaccinazione si consiglia un periodo di osservazione da definirsi nei seguenti termini:

- 30 minuti:
 - negli individui che in passato hanno sviluppato una reazione allergica immediata a un'altra vaccinazione o a un'altra terapia iniettabile (di qualsiasi gravità).
 - negli individui che in passato hanno manifestato episodi di anafilassi per qualsiasi motivo.
- 15 minuti:
 - tutti gli altri individui

Coloro che manifestano una reazione anafilattica in seguito alla prima o alla seconda dose di Spikevax non devono ricevere un'ulteriore dose del vaccino.

Miocardite e pericardite

Dopo vaccinazione con Spikevax sussiste un aumentato rischio di miocardite e pericardite. La maggior parte dei casi è stata segnalata in giovani uomini, di età compresa tra 18 e 24 anni. Tali eventi hanno evidenziato un'insorgenza principalmente entro 14 giorni, e sono stati osservati con maggiore frequenza dopo la seconda dose rispetto alla prima e con minore frequenza dopo le dosi successive (cfr. la rubrica «Effetti indesiderati»). I dati disponibili suggeriscono che la maggior parte dei casi è tipicamente lieve e i soggetti mostrano una tendenza a recuperare in tempi brevi dopo trattamento standard ed essere stati a riposo. Alcuni casi hanno richiesto supporto in terapia intensiva. Sebbene non sia stato stabilito un nesso di causalità, sono stati riportati eventi fatali in casi molto rari. I dati post-omologazione indicano inoltre che la miocardite e la pericardite conseguenti alla

vaccinazione hanno generalmente una durata più breve e minore gravità rispetto alla miocardite o pericardite infettiva. Non sono ancora disponibili informazioni sulle potenziali sequele a lungo termine.

Ad oggi non sono disponibili dati sul rischio di miocardite o pericardite in seguito a vaccinazione con Spikevax nei bambini di età compresa tra 6 mesi e 11 anni.

Gli operatori sanitari devono prestare attenzione ai segni e ai sintomi di miocardite e pericardite. Le persone vaccinate devono essere istruite a rivolgersi immediatamente al medico qualora dopo la vaccinazione sviluppino sintomi indicativi di miocardite o pericardite, quali dolore toracico (acuto e persistente), respiro affannoso o palpitazioni.

Gli operatori sanitari devono consultare le linee guida e/o specialisti per diagnosticare e trattare tale affezione.

Soggetti immunocompromessi

L'efficacia e l'immunogenicità del vaccino sono state valutate in soggetti immunocompromessi, compresi quelli soggetti in terapia immunosoppressiva, e potrebbero essere inferiori (cfr. le rubriche «Effetti indesiderati» e «Proprietà/effetti»).

La raccomandazione di considerare una dose aggiuntiva per i soggetti gravemente immunocompromessi (cfr. «Posologia/impiego») si basa sull'evidenza sierologica con pazienti immunocompromessi dopo trapianto di organi solidi (cfr. «Effetti indesiderati» e «Proprietà/effetti»).

Persone a rischio di sanguinamento

Come per le altre iniezioni intramuscolari, Spikevax deve essere somministrato con cautela nei soggetti con disturbi emorragici, come l'emofilia, o nei soggetti attualmente in terapia anticoagulante, per evitare il rischio di formazione di ematomi dopo l'iniezione.

Reazioni associate all'ansia

In relazione alla vaccinazione possono verificarsi reazioni associate all'ansia, tra cui reazione vasovagale (sincope), iperventilazione o reazioni associate allo stress, come risposta psicogena all'iniezione dell'ago. È importante che vengano adottate precauzioni per evitare lesioni da svenimento.

Malattia concomitante

In soggetti con malattia febbrile severa o infezione acuta la vaccinazione deve essere posticipata.

Riacutizzazioni della sindrome da perdita capillare

Sono stati segnalati alcuni casi di riacutizzazioni della sindrome da perdita capillare (CLS) nei primi giorni dopo la vaccinazione con Spikevax. Gli operatori sanitari devono essere a conoscenza dei segni e dei sintomi della CLS per riconoscere e trattare tempestivamente tale condizione. Nei soggetti

con anamnesi di CLS, la pianificazione della vaccinazione deve essere effettuata in collaborazione con esperti medici competenti.

Durata della protezione

La durata della protezione offerta dal vaccino non è nota ed è ancora in fase di determinazione tramite studi clinici in corso.

Limitazioni dell'efficacia del vaccino

I soggetti potrebbero non essere completamente protetti fino a 14 giorni dopo aver ricevuto la seconda dose. Come con tutti i vaccini, la vaccinazione con Spikevax potrebbe non proteggere tutti coloro che ricevono il vaccino.

Sostanze ausiliarie con effetti noti

Sodio

Questo vaccino contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose da 0,5 ml, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

Interazioni

Non sono stati effettuati studi di interazione.

Altri vaccini

Non sono disponibili dati per valutare la somministrazione concomitante di Spikevax con altri vaccini.

Gravidanza, allattamento

Gravidanza

Non sono stati condotti studi adeguati e ben controllati sull'uso di Spikevax nelle donne in gravidanza. I dati disponibili su Spikevax somministrato a donne in gravidanza non sono sufficienti a fornire informazioni sui rischi associati al vaccino in gravidanza.

Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti relativamente a gravidanza, sviluppo embrionico, parto o sviluppo post-natale (v. «Dati preclinici»).

Allattamento

Non è noto se Spikevax venga escreto nel latte umano. Non sono disponibili dati per valutare gli effetti di Spikevax sul neonato allattato al seno o sulla produzione/escrezione di latte. Pertanto, l'uso di Spikevax non è raccomandato nelle madri che allattano al seno.

Fertilità

Non sono disponibili dati sulla fertilità negli esseri umani con l'uso del Spikevax.

Effetti sulla capacità di condurre veicoli e sull'impiego di macchine

Non sono stati effettuati studi sugli effetti di Spikevax sulla capacità di guidare veicoli e sulla capacità di usare macchine. Alcuni degli effetti menzionati nella rubrica «Effetti indesiderati» possono alterare la capacità di guidare veicoli o di usare macchine.

Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Partecipanti di età pari o superiore a 18 anni

La sicurezza di Spikevax è stata valutata in uno studio clinico in corso di fase 3, randomizzato, controllato con placebo, con osservatore in cieco condotto negli Stati Uniti su 30.351 partecipanti di età pari o superiore a 18 anni che hanno ricevuto almeno una dose di Spikevax (n=15.185) o placebo (n=15.166) (NCT04470427). Al momento della vaccinazione l'età media della popolazione era di 52 anni (range 18-95); 22.831 (75,2%) partecipanti erano di età compresa tra 18 e 64 anni e 7.520 (24,8%) partecipanti erano di età pari o superiore a 65 anni.

Le reazioni avverse più comunemente segnalate sono state: dolore in sede di iniezione (92%), stanchezza (70%), cefalea (64,7%), mialgia (61,5%), artralgia (46,4%), brividi (45,4%), nausea/vomito (23%), tumefazione/dolorabilità ascellare (19,8%), febbre (15,5%), tumefazione (14,7%) e arrossamento (10%) in sede di iniezione. Le reazioni avverse sono state normalmente di intensità lieve o moderata e si sono risolte entro pochi giorni. Una frequenza leggermente inferiore di eventi di reattogenicità è stata associata all'età più avanzata.

Complessivamente, l'incidenza di alcune reazioni avverse è stata più elevata nei gruppi di età inferiore: l'incidenza di tumefazione/dolorabilità ascellare, stanchezza, cefalea, mialgia, artralgia, brividi, nausea/vomito e febbre è stata maggiore negli adulti di età compresa tra 18 e <65 anni rispetto a quelli di età ≥65 anni. Le reazioni avverse sistemiche e locali sono state segnalate più frequentemente dopo la Dose 2 piuttosto che dopo la Dose 1.

Adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni

I dati di sicurezza per Spikevax negli adolescenti sono stati acquisiti da uno studio clinico in corso di fase 2/3, randomizzato, controllato con placebo, con osservatore in cieco condotto negli Stati Uniti su 3.726 partecipanti di età compresa tra 12 e 17 anni che hanno ricevuto almeno una dose di Spikevax (n=2.486) o placebo (n=1.240) (NCT04649151). Le caratteristiche demografiche dei partecipanti che hanno ricevuto Spikevax e di coloro che hanno ricevuto il placebo erano simili.

Le reazioni avverse più frequenti negli adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni sono state: dolore in sede di iniezione (97%), cefalea (78%), stanchezza (75%), mialgia (54%), brividi (49%), tumefazione/dolorabilità ascellare (35%), artralgia (35%), nausea/vomito (29%), tumefazione in sede di iniezione (28%), eritema in sede di iniezione (26%) e febbre (14%).

Partecipanti che hanno ricevuto una vaccinazione di richiamo (booster)

Sono disponibili solo dati limitati (di 167 partecipanti) relativi alla vaccinazione di richiamo (booster) con Spikevax. Questo studio di conferma della dose di fase 2, randomizzato, in cieco per l'osservatore, controllato con placebo, ancora in corso, ha esaminato la sicurezza, la reattogenicità e l'immunogenicità di Spikevax in partecipanti di età pari o superiore a 18 anni (NCT04405076). In questo studio 198 partecipanti hanno ricevuto due dosi (0,5 ml a distanza di 1 mese) di Spikevax nel ciclo di vaccinazione primario. Durante una fase in aperto dello studio, 167 di questi partecipanti hanno ricevuto una singola dose di richiamo (0,25 ml) almeno 6 mesi dopo aver ricevuto la seconda dose del ciclo di vaccinazione primario. In questo gruppo sono stati osservati 2 casi di pericardite correlati temporalmente con la somministrazione della vaccinazione di richiamo (vedere l'avvertenza relativa alla miocardite/pericardite). Per il resto, il profilo degli effetti collaterali osservato per la vaccinazione di richiamo è stato simile a quello osservato dopo la seconda dose del ciclo di vaccinazione primario.

Bambini di età compresa tra 6 mesi e 5 anni

Negli Stati Uniti e in Canada è stato condotto uno studio clinico tuttora in corso di fase 2/3 randomizzato, controllato con placebo, con osservatore in cieco per valutare la sicurezza, la tollerabilità, la reattogenicità e l'efficacia di Spikevax. Questo studio ha coinvolto 10 390 partecipanti di età compresa tra 6 mesi e 11 anni che hanno ricevuto almeno una dose di Spikevax (n=7 798) o placebo (n=2 592).

Lo studio ha arruolato bambini in 3 fasce di età: da 6 anni a 11 anni; da 2 anni a 5 anni; e da 6 mesi a 23 mesi. Questo studio pediatrico ha coinvolto 6 388 partecipanti di età compresa tra 6 mesi e 5 anni che hanno ricevuto almeno una dose di Spikevax (n=4 791) o placebo (n=1 597). Le caratteristiche demografiche erano simili tra i partecipanti che hanno ricevuto Spikevax e quelli che hanno ricevuto placebo.

In questo studio clinico, le reazioni avverse nei partecipanti di età compresa tra 6 mesi e 23 mesi dopo la somministrazione del ciclo primario sono state irritabilità/pianto (81,5%), dolore in sede di iniezione (56,2%), sonnolenza (51,1%), perdita di appetito (45,7%), febbre (21,8%), tumefazione in sede di iniezione (18,4%), eritema in sede di iniezione (17,9%) e tumefazione/dolorabilità ascellare (12,2%).

Le reazioni avverse nei partecipanti di età compresa tra 24 e 36 mesi dopo la somministrazione del ciclo primario sono state dolore in sede di iniezione (76,8%), irritabilità/pianto (71,0%), sonnolenza (49,7%), perdita di appetito (42,4%), febbre (26,1%), eritema in sede di iniezione (17,9%), tumefazione in sede di iniezione (15,7%) e tumefazione/dolorabilità ascellare (11,5%).

Le reazioni avverse nei partecipanti di età compresa tra 37 mesi e 5 anni dopo la somministrazione del ciclo primario sono state dolore in sede di iniezione (83,8%), stanchezza (61,9%), cefalea

(22,9%), mialgia (22,1%), febbre (20,9%), brividi (16,8%), nausea/vomito (15,2%), tumefazione/dolorabilità ascellare (14,3%), artralgia (12,8%), eritema in sede di iniezione (9,5%) e tumefazione in sede di iniezione (8,2%).

Bambini di età compresa tra 6 e 11 anni

I dati di sicurezza per Spikevax nei bambini sono stati acquisiti da uno studio clinico in corso di fase 2/3, diviso in due parti, randomizzato, con osservatore in cieco, condotto negli Stati Uniti e in Canada (NCT04796896). La prima parte dello studio, una fase in aperto di valutazione della sicurezza e dell'immunogenicità e di determinazione della dose, ha incluso 380 partecipanti di età compresa tra 6 e 11 anni che hanno ricevuto almeno una dose (0,25 ml, 50 µg) di Spikevax 0,20 mg/ml dispersione. La seconda parte è una fase controllata con placebo volta a valutare la sicurezza in cui sono stati inclusi 4016 partecipanti di età compresa tra 6 e 11 anni che hanno ricevuto almeno una dose (0,25 ml) di Spikevax (n=3012) o placebo (n=1004). Nessun partecipante della prima parte ha partecipato anche alla seconda parte. Le caratteristiche demografiche dei partecipanti che hanno ricevuto Spikevax e di coloro che hanno ricevuto il placebo erano simili.

Le reazioni avverse più frequenti nei partecipanti di età compresa tra 6 e 11 anni in seguito alla somministrazione del ciclo primario sono state: dolore in sede di iniezione (98,4%), stanchezza (73%), cefalea (62%), mialgia (35,2%), brividi (34,6%), nausea/vomito (29,2%), tumefazione/dolorabilità ascellare (26,9%), febbre (25,9%), eritema in sede di iniezione (24,3%), tumefazione in sede di iniezione (22,5%) e artralgia (21,2%).

Il profilo di sicurezza presentato di seguito si basa sui dati di uno studio clinico controllato con placebo condotto su 30 351 adulti di età ≥18 anni, di un altro studio clinico controllato con placebo condotto su 3 726 adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni, di un altro studio clinico condotto su 6 388 bambini di età compresa tra 6 mesi e 5 anni e di un altro studio clinico su 4002 partecipanti di età compresa tra 6 e 11 anni e sulle esperienze post-omologazione.

Le reazioni avverse segnalate sono elencate in base alla seguente frequenza:

molto comune (≥1/10); comune (≥1/100, <1/10); non comune (≥1/1000, <1/100); raro (≥1/10000, <1/1000); molto raro (<1/10000); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascun gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente (Tabella 1).

Tabella 1. Reazioni avverse derivanti dagli studi clinici condotti su Spikevax e dall'esperienza post-autorizzativa in soggetti di età pari o superiore a 6 mesi

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Frequenza	Reazioni avverse
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto comune	Linfoadenopatia*
Disturbi del sistema immunitario	Raro	Anafilassi
	Non nota	Ipersensibilità
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto comune	Appetito ridotto**
Disturbi psichiatrici	Molto comune	Irritabilità/pianto**
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Cefalea Sonnolenza**
	Non comune	Capogiro
	Raro	Paralisi facciale periferica acuta*** Ipoestesia Parestesia
Patologie cardiache	Molto raro	Miocardite Pericardite
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Nausea/vomito
	Comune	Diarrea
	Non comune	Dolore addominale (bambini)****
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Eruzione cutanea
	Non comune	Orticaria acuta e ritardata
	Non nota	Eritema multiforme

		Orticaria meccanica
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Molto comune	Mialgia Artralgia
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Dolore in sede di iniezione Stanchezza Brividi Piressia Tumefazione in sede di iniezione Eritema in sede di iniezione
	Comune	Orticaria in sede di iniezione Eruzione cutanea in sede di iniezione Reazione ritardata in sede di iniezione*****
	Non comune	Prurito in sede di iniezione
	Raro	Tumefazione del viso*****
	Non nota	Gonfiore esteso dell'arto vaccinato
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Non nota	Disturbi mestruali*****

*La linfadenopatia è stata rilevata come linfadenopatia ascellare sullo stesso lato della sede di iniezione. In alcuni casi sono stati interessati altri linfonodi (ad es. cervicali, sovraclaveari).

**Osservato nella popolazione pediatrica (di età compresa tra 6 mesi e 5 anni).

***Nel corso dell'intero periodo di follow-up di sicurezza, paralisi facciale periferica acuta è stata segnalata in tre partecipanti nel gruppo Spikevax e in un partecipante nel gruppo placebo. L'insorgenza nei partecipanti del gruppo vaccino è stata a 22, 28 e 32 giorni dopo la Dose 2.

**** Il dolore addominale è stato osservato nella popolazione pediatrica (età compresa tra 6 e 11 anni), con una frequenza dello 0,2% nel gruppo Spikevax e dello 0% nel gruppo placebo.

***** Con reazione tardiva nella sede dell'iniezione si intendevano dolori, eritema e gonfiore e il tempo mediano all'insorgenza è stato di 9 giorni dopo la prima iniezione e di 11 giorni dopo la seconda iniezione. La durata mediana è stata di 4 giorni dopo la prima iniezione e di 4 giorni dopo la seconda iniezione.

*****Si sono verificati due eventi avversi gravi di tumefazione del viso in persone che hanno ricevuto il vaccino e avevano una storia di iniezioni di filler dermatologici. L'insorgenza della tumefazione è stata segnalata rispettivamente al giorno 1 e al giorno 3 dopo la vaccinazione.

***** Casi di post-marketing. La maggior parte dei casi di flusso mestruale abbondante è stata segnalata come non grave e di natura temporanea.

Il profilo di reattogenicità e sicurezza in 343 partecipanti trattati con Spikevax che erano sieropositivi al SARS-CoV-2 al basale era paragonabile a quella nei partecipanti sieronegativi al SARS-CoV-2 al basale.

Spikevax (Original) in soggetti sottoposti a trapianto di organi solidi

La sicurezza, la reattogenicità e l'immunogenicità di Spikevax (Original) sono state valutate in uno studio di fase 3b a due parti, in aperto, su adulti sottoposti a trapianto di organi solidi (SOT), inclusi trapianti di reni e fegato (mRNA-1273-P304). È stata somministrata una dose di 100 microgrammi (0,5 ml), che era la dose omologata al tempo in cui lo studio è stato condotto.

Nella Parte A, 128 soggetti sottoposti a SOT hanno ricevuto una terza dose di Spikevax (Original). Nella Parte B, 159 soggetti sottoposti a SOT hanno ricevuto una dose di richiamo almeno 4 mesi dopo l'ultima dose (quarta dose per i vaccini a mRNA e terza dose per i vaccini non a mRNA).

Spikevax (Original), somministrato secondo il ciclo di vaccinazione primario di tre dosi più quarta dose (di richiamo), è stato ben tollerato con un profilo di sicurezza accettabile nei soggetti SOT. La reattività era in linea con il noto profilo di Spikevax (Original). Non sono emersi dati di sicurezza imprevisti.

Notifica di effetti collaterali sospetti

La notifica di effetti collaterali sospetti dopo l'omologazione del medicamento è molto importante. Consente una sorveglianza continua del rapporto rischio-beneficio del medicamento. Chi esercita una professione sanitaria è invitato a segnalare qualsiasi effetto indesiderato sospetto, nuovo o serio, attraverso il portale online EIViS (Electronic Vigilance System). Maggiori informazioni sul sito www.swissmedic.ch.

Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di un sovradosaggio.

In caso di sovradosaggio, si raccomanda il monitoraggio delle funzioni vitali e un eventuale trattamento sintomatico.

Proprietà/effetti

Codice ATC

J07BX03

Meccanismo d'azione

Spikevax codifica per la proteina spike del SARS-CoV-2 stabilizzata in prefusione. A seguito dell'iniezione intramuscolare, le cellule assorbono le nanoparticelle lipidiche riuscendo a rilasciare al loro interno la sequenza di mRNA per la traduzione in proteina. Il sistema di rilascio dell'mRNA si basa sul principio e sull'osservazione che le cellule *in vivo* possono assorbire l'mRNA, tradurlo ed esprimere l'antigene proteico nella conformazione desiderata. L'mRNA veicolato non entra nel nucleo cellulare né interagisce con il genoma; non è replicante e la sua espressione è transitoria. La proteina subisce una modifica e traslocazione post-traduzionale divenendo una proteina Spike correttamente ripiegata e completamente funzionale che viene inserita nella membrana cellulare della/e cellula/e esprimente/i. La proteina Spike è legata alla membrana, imitando la presentazione di un'infezione naturale.

La proteina Spike espressa di SARS-CoV-2 viene quindi riconosciuta dalle cellule immunitarie come antigene estraneo: ciò induce una risposta sia delle cellule T che delle cellule B. La risposta immunitaria alla proteina Spike determina risposte funzionali anticorpali e delle cellule T e la generazione di popolazioni di cellule della memoria immunitaria.

Farmacodinamica

Non applicabile.

Efficacia clinica

Efficacia negli adulti di età pari o superiore a 18 anni

Nello studio 1, studio clinico di fase 3, randomizzato, controllato con placebo, con osservatore in cieco (NCT04470427) sono stati esclusi soggetti immunocompromessi o che avevano ricevuto immunosoppressori negli ultimi 6 mesi, nonché partecipanti in gravidanza o con una storia nota di infezione da SARS-CoV-2. Non sono stati esclusi i partecipanti con malattia da HIV stabile. Non era consentita la somministrazione di qualsiasi vaccino nei 28 giorni precedenti o successivi a qualsiasi dose di Spikevax ad eccezione dei vaccini antinfluenzali, i quali potevano essere somministrati 14 giorni prima o 14 giorni dopo qualsiasi dose di Spikevax. Era inoltre richiesto che i partecipanti rispettassero un intervallo minimo di 3 mesi dopo aver ricevuto emocomponenti/plasmaderivati o immunoglobuline prima dello studio per poter ricevere il placebo oppure Spikevax.

Sono stati osservati 30 351 soggetti in totale, per un periodo mediano di 92 giorni (range: 1-122), per l'insorgenza di COVID-19 dopo la Dose 1.

La popolazione per l'analisi di efficacia primaria (di seguito indicata come Per-Protocol Set o PPS) ha compreso 28 207 soggetti che hanno ricevuto Spikevax (n=14 134) o placebo (n=14 073) e che erano negativi al SARS-CoV-2 al basale (tabella 2). La popolazione dello studio per la PPS era per il 47,4% di sesso femminile e per il 52,6% di sesso maschile; per il 79,5% bianca, per il 9,7% di etnia afroamericana, per il 4,6% asiatica e per il 6,2% di altre etnie. Il 19,7% dei partecipanti si era

identificato come ispanico o latino. L'età mediana dei soggetti era di 53 anni (range:18-94). Per l'inclusione nella PPS era consentita una finestra di dosaggio da -7 a +14 giorni per la somministrazione della seconda dose (programmata al giorno 29). Il 98% di coloro che hanno ricevuto il vaccino ha ricevuto la seconda dose da 25 a 35 giorni dopo la Dose 1 (corrispondenti a una finestra da -3 a +7 giorni intorno all'intervallo di 28 giorni).

I casi di COVID-19 sono stati confermati mediante reazione a catena della polimerasi a trascrizione inversa (RT-PCR) e da un Comitato di validazione clinica. L'efficacia del vaccino, complessiva e suddivisa per i principali gruppi di età, è presentata nella Tabella 2

Tabella 2: Analisi di efficacia primaria: casi confermati di COVID-19# indipendentemente dalla gravità, a partire da 14 giorni dopo la somministrazione della 2^a - Per-Protocol Set

Età Gruppo (anni)	Spikevax			Placebo			% di efficacia (IC al 95%)*
	Soggetti N	Casi di COVID-19 n	Tasso di incidenza di COVID-19 per 1 000 anni-persone	Soggetti N	Casi di COVID-19 n	Tasso di incidenza di COVID-19 per 1 000 anni-persone	
Tutti (≥18)	14 134	11	3,328	14 073	185	56,510	94,1 (89,3; 96,8)
da 18 a <65	10 551	7	2,875	10 521	156	64,625	95,6 (90,6; 97,9)
≥65	3 583	4	4,595	3 552	29	33,728	86,4 (61,4; 95,2)
≥65 a <75	2 953	4	5,586	2 864	22	31,744	82,4% (48,9; 93,9)
≥75	630	0	0	688	7	41,968	100% (NE, 100)

COVID-19: malattia sintomatica che ha richiesto un risultato positivo al test RT-PCR e almeno 2 sintomi sistemici o 1 sintomo respiratorio. Casi con esordio a partire da 14 giorni dopo la somministrazione della 2^a dose

*Efficacia del vaccino (VE) e intervallo di confidenza (IC) al 95% ottenuti dal modello dei rischi proporzionali di Cox stratificato

**IC non aggiustato per molteplicità. Analisi statistiche aggiustate per molteplicità sono state condotte in un'analisi ad interim basata su meno casi di COVID-19, non riportata qui.

Efficacia contro COVID-19 di grado severo

Tra tutti i soggetti della popolazione PPS non sono stati segnalati casi severi di COVID-19 nel gruppo del vaccino rispetto a 30 casi dei 185 (16%) segnalati nel gruppo placebo. Dei 30 partecipanti con malattia di grado severo, 9 sono stati ricoverati, di cui 2 in un reparto di terapia intensiva. La maggior parte dei restanti casi severi soddisfaceva solo il criterio della saturazione dell'ossigeno (SpO₂) per la definizione della malattia di grado severo (SpO₂ ≤93% in aria ambiente).

Analisi di efficacia aggiuntive

L'analisi per sottogruppi dell'efficacia del vaccino 14 giorni dopo la Dose 2 è presentata nella Tabella 3.

Tabella 3: Analisi per sottogruppi dell'efficacia del vaccino anti-COVID-19 14 giorni dopo la Dose 2 secondo le valutazioni del Comitato di validazione (set di analisi di efficacia primaria) - Set per protocollo

Sottogruppo	Spikevax			Placebo			% di efficacia (IC al 95%)**
	Soggetti N	Casi di COVID-19 n	Tasso di incidenza di COVID-19 per 1 000 anni-persone	Soggetti N	Casi di COVID-19 n	Tasso di incidenza di COVID-19 per 1 000 anni-persone	
Rischio complessivo elevato*	3 206	4	5,227	3 167	43	57,202	90,9 (74,7; 96,7)
Rischio elevato* da 18 a <65	2 155	2	3,947	2 118	35	70,716	94,4 (76,9; 98,7)
Rischio non elevato* da 18 a <65	8 396	5	2,594	8 403	121	63,054	95,9 (90,0; 98,3)
Donne	6 768	7	4,364	6 611	98	62,870	93,1 (85,2; 96,8)
Uomini	7 366	4	2,352	7 462	87	50,730	95,4 (87,4; 98,3)

*Soggetti a maggior rischio di COVID-19 severo a causa di almeno una condizione medica preesistente (malattia polmonare cronica, malattia cardiaca significativa, obesità grave, diabete, malattia epatica o infezione da HIV), indipendentemente dall'età

**Efficacia del vaccino (VE) e intervallo di confidenza (IC) al 95% ottenuti dal modello dei rischi proporzionali di Cox stratificato

L'efficacia vaccinale dello Spikevax nella prevenzione di COVID-19, indipendentemente da precedente infezione da SARS-CoV-2 (stabilita tramite test sierologico e tampone nasofaringeo al basale) a partire da 14 giorni dopo la Dose 2 era del 93,6% (intervallo di confidenza al 95% 88,5%, 96,4%).

Efficacia negli adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni

Lo studio sugli adolescenti è uno studio clinico in corso di fase 2/3, randomizzato, controllato con placebo, con osservatore in cieco, per valutare la sicurezza, reattogenicità ed efficacia di Spikevax in adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni (studio 2, NCT04649151). Sono stati esclusi dallo studio

i soggetti con una storia nota di infezione da SARS-CoV-2. Sono stati randomizzati in rapporto di 2:1 un totale di 3.732 soggetti che hanno ricevuto due dosi di Spikevax o un placebo salino a un mese di distanza tra le due somministrazioni.

La popolazione per l'analisi di efficacia (di seguito indicata come Set di analisi di efficacia per protocollo) ha compreso 3.181 soggetti che hanno ricevuto due dosi di Spikevax (n=2.139) o di placebo (n=1.042) e che erano negativi al SARS-CoV-2 al basale (designato come il set Per-Protocol for Efficacy). La popolazione del set di analisi per protocollo di efficacia era per il 48,5% di sesso femminile, per l'11% di etnia ispanica o latina; per l'84,1% bianca, per il 2,7% di etnia afroamericana, per il 6,3% asiatica e per lo 0,9% di altre etnie. Tra i soggetti che hanno ricevuto Spikevax e quelli che hanno ricevuto il placebo non sono state osservate differenze degne di nota a livello demografico o di condizioni mediche pre-esistenti.

I soggetti sono stati osservati per valutare l'efficacia e la sicurezza per un periodo mediano di 53 giorni dopo la seconda dose.

Le informazioni sull'efficacia negli adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni sono presentate nella Tabella 4.

Tabella 4: Analisi di efficacia: COVID-19 in soggetti di età compresa tra 12 e 17 anni a partire da 14 giorni dopo la Dose 2 – Per-Protocol for Efficacy Set

	Spikevax N=2.139		Placebo N=1.042		% di efficacia del vaccino (IC al 95%)*
	Casi di COVID-19 (n)	Tasso di incidenza di COVID-19 per 1.000 anni-persone	Casi di COVID-19 (n)	Tasso di incidenza di COVID-19 per 1.000 anni-persone	
Casi di COVID-19 Definizione 1[†]	0	0	4	16,525	100,0 (28,9; NE)
Casi di COVID-19 Definizione 2[‡]	1	1,939	7	28,981	93,3 (47,9; 99,9)

NE = non valutabile

* Efficacia del vaccino (VE) definita come rapporto del tasso di incidenza (Spikevax rispetto al placebo). L'intervallo di confidenza (IC) al 95% è calcolato utilizzando il metodo esatto, subordinato al numero totale dei casi, aggiustato per anni-persone.

† Caso di COVID-19 Definizione 1: I soggetti devono aver sviluppato almeno due dei seguenti sintomi sistemici: febbre ($\geq 38^{\circ}\text{C}$ / $\geq 100,4^{\circ}\text{F}$), brividi, mialgia, cefalea, mal di gola, disturbi all'olfatto e al gusto di nuova insorgenza; o i soggetti devono aver sviluppato almeno uno dei seguenti segni/sintomi respiratori: tosse, respiro affannoso o difficoltà respiratoria o evidenza clinica o radiografica di polmonite; e i soggetti devono avere un risultato positivo al test RT-PCR per SARS-CoV-2 ottenuto tramite tampone nasofaringeo, tampone nasale o campione salivare (o campione respiratorio se ospedalizzati).

‡ Caso di COVID-19 Definizione 2: Presenza di almeno un sintomo in una lista di sintomi da COVID-19 e risultato positivo al test RT-PCR per SARS-CoV-2 ottenuto tramite tampone nasofaringeo o campione salivare. I sintomi in elenco erano febbre (temperatura $>38^{\circ}\text{C}$ / $\geq 100,4^{\circ}\text{F}$), o brividi, tosse, respiro affannoso o difficoltà respiratoria, affaticamento, dolori muscolari o dolori a tutto il corpo, cefalea, perdita del gusto o dell'olfatto di nuova insorgenza, mal di gola, congestione o naso che cola, nausea o vomito o diarrea.

Infezioni asintomatiche

Nonostante questo studio sugli adolescenti non fosse mirato a valutare in modo completo e sistematico la VE contro l'infezione asintomatica, la raccolta periodica di campioni di muco e test sierologici ha consentito di valutare la VE contro questo parametro. La VE contro l'infezione asintomatica a partire da almeno 14 giorni dopo la Dose 2 era del 39,2% (IC al 95%: -0,247; 0,697) e a partire da 14 giorni dopo la Dose 1 era del 59,5% (IC al 95%: 0,284; 0,773). La VE contro l'infezione da SARS-CoV-2 (indipendentemente dai sintomi) sulla base dei test di conferma a partire da 14 giorni dopo la Dose 2 era del 55,7% (IC al 95%: 0,168; 0,7464) e a partire da 14 giorni dopo la Dose 1 era del 69,8% (0,499; 0,821).

Immunogenicità negli adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni

Nello studio 2, è stata condotta un'analisi di non-inferiorità mirata a valutare i titoli di anticorpi neutralizzanti SARS-CoV-2 al 50% e i tassi di risposta sierica 28 giorni dopo la Dose 2 nei sottogruppi di immunogenicità per protocollo di adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni nello studio sugli adolescenti e di soggetti di età compresa tra 18 e 25 anni nello studio sugli adulti. I soggetti non presentavano alcuna evidenza immunologica né virologica di precedente infezione da SARS-CoV-2 al basale. In confronto, le risposte immunitarie e i tassi di sierorisposta negli adolescenti di età compresa tra 12 e 18 anni si sono dimostrati non inferiori a quelli degli adulti di età compresa tra 18 e 25 anni.

Efficacia clinica nei bambini di età compresa tra 6 mesi e 5 anni

È stato condotto uno studio clinico tuttora in corso di fase 2/3 per valutare la sicurezza, la tollerabilità, la reattogenicità e l'efficacia di Spikevax in bambini sani di età compresa tra 6 mesi e 11 anni. Lo studio ha arruolato bambini in 3 fasce di età: da 6 anni a 11 anni; da 2 anni a 5 anni; e da 6 mesi a 23 mesi.

È stata eseguita un'analisi descrittiva di efficacia volta a valutare i casi confermati di COVID-19 sommati fino alla data del cut-off dei dati del 21 febbraio 2022 in 5 476 partecipanti di età compresa tra 6 mesi e 5 anni che avevano ricevuto due dosi (a 0 e 1 mese) di Spikevax (n = 4 105) o placebo (n = 1 371) e risultavano negativi al SARS-CoV-2 al basale (indicato come serie di analisi per protocollo per l'efficacia). Tra i partecipanti che hanno ricevuto Spikevax e coloro che hanno ricevuto il placebo non sono state riscontrate differenze significative in termini demografici.

La durata mediana del follow-up per l'efficacia post-dose 2 è stata di 71 giorni per i partecipanti di età compresa tra 2 e 5 anni e di 68 giorni per i partecipanti di età compresa tra 6 mesi e 23 mesi.

L'efficacia del vaccino in questo studio è stata osservata durante il periodo in cui la variante B.1.1.529 (Omicron) era la variante predominante in circolazione.

L'efficacia del vaccino (Vaccine Efficacy, VE) nella parte 2 per la serie di analisi per protocollo per l'efficacia per i casi di COVID-19 14 giorni o più dopo la dose 2 utilizzando la "COVID-19 P301 case definition" (ossia la definizione utilizzata nello studio pivotal sull'efficacia negli adulti) è stata del 46,4% (IC al 95%: 19,8; 63,8) per i bambini di età compresa tra 2 e 5 anni e del 31,5% (IC al 95%: -27,7; 62,0) per i bambini da 6 mesi a 23 mesi di età.

Immunogenicità nei bambini di età compresa tra 6 mesi e 5 anni

Per i bambini di età compresa tra 2 e 5 anni, il confronto delle risposte nAb del giorno 57 in questa sottoserie di immunogenicità per protocollo della parte 2 (n = 264; 25 microgrammi) con quelle dei giovani adulti (n = 295; 100 microgrammi) ha dimostrato un GMR di 1,014 (IC al 95%: 0,881; 1,167), che soddisfa i criteri di non inferiorità (limite inferiore dell'IC al 95% per $GMR \geq 0,67$; stima puntuale $\geq 0,8$). L'aumento della media geometrica (GMFR) dal basale al giorno 57 per questi bambini è stato di 183,3 (IC al 95%: 164,03; 204,91). La differenza nei tassi di sieroriposta (SRR) tra i bambini e i giovani adulti è stata dello -0,4% (IC al 95%: -2,7%; 1,5%), e soddisfa a sua volta i criteri di non inferiorità (limite inferiore dell'IC al 95% della differenza $SRR > -10\%$).

Per i bambini piccoli da 6 mesi a 23 mesi di età, il confronto delle risposte nAb al giorno 57 in questa sottoserie di immunogenicità per protocollo della parte 2 (n = 230; 25 microgrammi) con quelle dei giovani adulti (n = 295; 100 microgrammi) ha dimostrato un GMR di 1,280 (IC al 95%: 1,115; 1,470), che soddisfa i criteri di non inferiorità (limite inferiore dell'IC al 95% per $GMR \geq 0,67$; stima puntuale $\geq 0,8$). La differenza nei tassi di SRR tra bambini piccoli e giovani adulti è stata dello 0,7% (IC al 95%: -1,0%; 2,5%), e soddisfa a sua volta i criteri di non inferiorità (limite inferiore dell'IC al 95% della differenza del tasso di sieroriposta $> -10\%$).

Di conseguenza, i criteri di successo prespecificati per l'obiettivo di immunogenicità primario sono stati soddisfatti per entrambe le fasce di età, consentendo di dedurre l'efficacia di 25 microgrammi sia nei bambini di età compresa tra 2 e 5 anni sia nei bambini piccoli di età compresa tra 6 mesi e 23 mesi (Tabelle 5 e 6).

Tabella 5. Riassunto del rapporto della concentrazione media geometrica e tasso di sierorispota – confronto tra soggetti di età compresa tra 6 mesi e 23 mesi e partecipanti di età compresa tra 18 e 25 anni – serie di immunogenicità per protocollo

		Da 6 mesi a 23 mesi n=230	Da 18 anni a 25 anni n=291	Da 6 mesi a 23 mesi/ Da 18 anni a 25 anni	
Saggio	Time point	GMC (IC al 95%)*	GMC (IC al 95%)*	Rapporto GMC (IC al 95%) ^a	Obiettivo di non inferiorità raggiunto (Si/No) ^b
Saggio di neutralizzazione di SARS-CoV-2 ^c	28 giorni dopo la dose 2	1 780.7 (1 606,4, 1 973,8)	1 390.8 (1 269.1, 1 524.2)	1.3 (1,1, 1,5)	Si
		Sierorispota % (IC al 95%) ^d	Sierorispota % (IC al 95%) ^d	Differenza nel tasso di sierorispota % (IC al 95%)	
		100 (98,4, 100)	99.3 (97.5, 99.9)	0.7 (-1,0, 2,5)	

GMC = Concentrazione media geometrica

n = numero di partecipanti con dati non mancanti al basale e al giorno 57

*I valori degli anticorpi riportati come inferiori al limite inferiore di quantificazione (lower limit of quantification, LLOQ) sono sostituiti da 0,5 x LLOQ. I valori superiori al limite superiore di quantificazione (upper limit of quantification, ULOQ) sono sostituiti dall'ULOQ se i valori effettivi non sono disponibili.

^aI livelli di anticorpi log-trasformati vengono analizzati utilizzando un modello di analisi della covarianza (ANCOVA) con la variabile di gruppo (partecipanti da 6 mesi a 5 anni di età e giovani adulti) come effetto fisso. Le medie LS risultanti, la differenza delle medie LS e l'IC al 95% vengono nuovamente trasformati nella scala originale ai fini della presentazione.

^bLa non inferiorità si considera soddisfatta se il limite inferiore dell'IC al 95% a due code per il rapporto GMC è maggiore di 0,67, con una stima puntuale >0,8 e il limite inferiore dell'IC al 95% a due code per la differenza nel tasso di sierorispota è superiore a -10%, con una stima puntuale >-5%.

^cLe medie geometriche finali delle concentrazioni anticorpali (GMC) in AU/mL sono state determinate utilizzando il saggio di microneutralizzazione di SARS-CoV-2.

^dLa sierorispota dovuta alla vaccinazione specifica per la concentrazione di anticorpi neutralizzanti RVP SARS-CoV-2 a livello di soggetto è definita nel protocollo come un cambiamento da un valore inferiore a LLOQ a un valore uguale o superiore a 4 x LLOQ, o quantomeno a un aumento pari a 4 volte se il basale è uguale o superiore a LLOQ. L'IC al 95% della sierorispota viene calcolato utilizzando il metodo Clopper-Pearson.

^eLa differenza nell'IC al 95% del tasso di sierorispota viene calcolata utilizzando i limiti di confidenza di Miettinen-Nurminen (punteggio).

Tabella 6. Riassunto del rapporto della concentrazione media geometrica e tasso di sierorispota – confronto tra soggetti di età compresa tra 2 e 5 anni e partecipanti di età compresa tra 18 e 25 anni – serie di immunogenicità per protocollo

		Da 2 anni a 5 anni n=264	Da 18 anni a 25 anni n=291	Da 2 anni a 5 anni/ Da 18 anni a 25 anni	
Saggio	Time point	GMC (IC al 95%)*	GMC (IC al 95%)*	Rapporto GMC (IC al 95%) ^a	Obiettivo di non inferiorità raggiunto (Si/No) ^b
Saggio di neutralizzazione e di SARS-CoV-2 ^c	28 giorni dopo la dose 2	1 410,0 (1 273,8; 1 560,8)	1 390,8 (1 262,5; 1 532,1)	1,0 (0,9; 1,2)	Sì
		Sierorispota % (IC al 95%) ^d	Sierorispota % (IC al 95%) ^d	Differenza nel tasso di sierorispota % (IC al 95%) ^e	
		98,9 (96,7; 99,8)	99,3 (97,5; 99,9)	-0,4 (-2,7; 1,5)	

GMC = Concentrazione media geometrica

n = numero di partecipanti con dati non mancanti al basale e al giorno 57

* I valori degli anticorpi riportati come inferiori al limite inferiore di quantificazione (LLOQ) sono sostituiti da 0,5 x LLOQ. I valori superiori al limite superiore di quantificazione (ULOQ) sono sostituiti dall'ULOQ se i valori effettivi non sono disponibili.

^a I livelli di anticorpi log-trasformati vengono analizzati utilizzando un modello di analisi della covarianza (ANCOVA) con la variabile di gruppo (partecipanti da 6 mesi a 5 anni di età e giovani adulti) come effetto fisso. Le medie LS risultanti, la differenza delle medie LS e l'IC al 95% vengono nuovamente trasformati nella scala originale ai fini della presentazione.

^b La non inferiorità è soddisfatta se il limite inferiore dell'IC al 95% a 2 code per il rapporto GMC è maggiore di 0,67, con una stima puntuale >0,8 e il limite inferiore dell'IC al 95% a 2 code per la differenza nel tasso di sierorispota è maggiore di -10%, con una stima puntuale >-5%.

^c Le concentrazioni geometriche medie finali di anticorpi (GMC) in AU/mL sono state determinate utilizzando il test di microneutralizzazione di SARS-CoV-2.

^d La sierorispota vaccinazione-specifica dovuta alla concentrazione di anticorpi neutralizzanti SARS-CoV-2 RVP a livello individuale è definita nel protocollo come un cambiamento da un valore inferiore a LLOQ a un valore uguale o superiore a 4 x LLOQ, o quantomeno a un aumento pari a 4 volte se il basale è uguale o superiore a LLOQ. L'IC al 95% della sierorispota viene calcolato utilizzando il metodo Clopper-Pearson.

^e La differenza nell'IC al 95% del tasso di sierorispota viene calcolata utilizzando i limiti di confidenza di Miettinen-Nurminen (punteggio).

Efficacia nei bambini di età compresa tra 6 e 11 anni

Lo studio condotto sulla popolazione pediatrica è uno studio clinico in corso di fase 2/3, randomizzato, controllato con placebo, con osservatore in cieco volto a valutare la sicurezza, la reattogenicità e l'efficacia di Spikevax in bambini di età compresa tra 6 e 11 anni negli Stati Uniti e in Canada (NCT04796896). Sono stati esclusi dallo studio i partecipanti con anamnesi nota di infezione da SARS-CoV-2. In totale, 4.011 partecipanti sono stati randomizzati in rapporto 3:1 a ricevere 2 dosi di Spikevax o di placebo (soluzione fisiologica) a distanza di 1 mese l'una dall'altra. I soggetti sono stati osservati per valutare l'efficacia e la sicurezza per un periodo di 1 anno dopo la seconda dose.

È stata condotta un'analisi di efficacia secondaria per valutare tutti i casi confermati di COVID-19 sommati sino alla data del cut-off dei dati del 10 novembre 2021 su 3.497 partecipanti che avevano ricevuto due dosi (0,25 ml la formulazione da 0,2 mg/ml = 50 µg per dose a intervalli di un mese) di Spikevax (n=2.644) o di placebo (n=853) e che risultavano negativi al SARS-CoV-2 al basale nella serie di analisi per protocollo. Tra i partecipanti che hanno ricevuto Spikevax e coloro che hanno ricevuto il placebo non sono state riscontrate differenze rilevanti in termini demografici.

La definizione di COVID-19 è stata: malattia sintomatica che richiede un risultato positivo al test RT-PCR e almeno 2 sintomi sistemici o 1 sintomo respiratorio. I casi sono quelli con esordio a partire da 14 giorni dopo la somministrazione della seconda dose.

Sono stati identificati tre casi di COVID-19 (0,1%) nel gruppo Spikevax e quattro casi di COVID-19 (0,5%) nel gruppo placebo.

Immunogenicità nei bambini di età compresa tra 6 e 11 anni

Un'analisi volta a valutare i tassi di sieroconversione e i titoli neutralizzanti al 50% contro SARS-CoV-2 28 giorni dopo la Dose 2 è stata eseguita in un sottogruppo di bambini di età compresa tra 6 e 11 anni (n=319) nello studio condotto sulla popolazione pediatrica e nei partecipanti di età compresa tra 18 e 25 anni (n=295) nello studio condotto sugli adulti. I soggetti non presentavano evidenze virologiche o immunologiche di pregressa infezione da SARS-CoV-2 al basale. Il GMR dei titoli di anticorpi neutralizzanti nei bambini di età compresa tra 6 e 11 anni rispetto ai soggetti di età compresa tra 18 e 25 anni è stato pari a 1,239 (IC al 95%: 1,072 - 1,432). La differenza tra i tassi di sieroconversione è stata dello 0,1% (IC al 95%: -1,9 - 2,1). Sono stati soddisfatti i criteri di non inferiorità (limite inferiore dell'IC al 95% per GMR > 0,67 e limite inferiore dell'IC al 95% per la differenza tra i tassi di sieroconversione > -10%).

Immunogenicità in adulti immunocompromessi

È stato condotto uno studio specifico, controllato e randomizzato, su 120 soggetti che, in termini mediani, erano stati sottoposti a trapianto di diversi organi solidi (cuore, rene, rene e pancreas, fegato, polmone, pancreas) nei 3,57 anni precedenti (intervallo 1,99-6,75 anni). A 60 di questi soggetti è stata somministrata una terza dose di Spikevax a distanza di circa 2 mesi dalla seconda dose; come termine di paragone gli altri 60 soggetti hanno ricevuto una soluzione fisiologica come

placebo. A quattro settimane post-terza dose si è registrato un aumento significativo del livello di anticorpi anti-SARS-CoV-2 in 55,0% dei soggetti del gruppo Spikevax e in 17,5% dei soggetti del gruppo placebo (10 su 57).

Immunogenicità in soggetti sottoposti a trapianto di organi solidi

La sicurezza, la reattogenicità e l'immunogenicità di Spikevax (Original) sono state valutate in uno studio di fase 3b a due parti, in aperto, su adulti sottoposti a trapianto di organi solidi (SOT), inclusi trapianti di reni e fegato (mRNA-1273-P304). È stata somministrata una dose di 100 microgrammi (0,5 ml), che era la dose omologata al tempo in cui lo studio è stato condotto.

Nella Parte A, 128 soggetti sottoposti a SOT hanno ricevuto una terza dose di Spikevax (Original). Nella Parte B, 159 soggetti sottoposti a SOT hanno ricevuto una dose di richiamo almeno 4 mesi dopo l'ultima dose.

Nell'ambito dello studio, l'immunogenicità è stata valutata mediante misurazione degli anticorpi neutralizzanti contro lo pseudovirus che esprime il ceppo ancestrale di SARS-CoV-2 (D614G) a 1 mese dalla dose 2, dalla dose 3, dalla dose di richiamo e fino a 12 mesi dall'ultima dose nella Parte A, e fino a 6 mesi dalla dose di richiamo nella Parte B.

Tre dosi di Spikevax (Original) hanno indotto più alti titoli anticorpali neutralizzanti rispetto a prima della dose 1 e a dopo la dose 2. Una più alta percentuale di soggetti SOT che hanno ricevuto tre dosi ha raggiunto la sierorisposta rispetto ai partecipanti che hanno ricevuto due dosi. I livelli di anticorpi neutralizzanti osservati nei partecipanti SOT fegato che avevano ricevuto tre dosi erano comparabili alle risposte post-dose 2 osservate in partecipanti adulti immunocompetenti, negativi al basale per SARS-CoV-2 in questo studio e nello studio P301. Nei partecipanti SOT rene le risposte anticorpali neutralizzanti hanno continuato a essere numericamente più basse dopo la dose 3 rispetto ai partecipanti SOT fegato. I livelli di neutralizzazione osservati un mese dopo la dose 3 si sono mantenuti fino a sei mesi, con livelli di anticorpi 26 volte superiori e un tasso di sierorisposta del 67% rispetto al basale.

Una quarta dose (di richiamo) di Spikevax (Original) ha potenziato la risposta anticorpale neutralizzante nei partecipanti SOT rispetto alla dose 3, indipendentemente dai vaccini ricevuti in precedenza [mRNA-1273 (Moderna), BNT162b2 o qualsiasi combinazione a base di mRNA]; tuttavia, i partecipanti SOT rene hanno mostrato risposte anticorpali neutralizzanti numericamente inferiori rispetto ai partecipanti SOT fegato.

Immunogenicità in soggetti che hanno ricevuto la vaccinazione di richiamo (booster)

Uno studio volto alla conferma della dose, di fase 2, randomizzato, in cieco per l'osservatore, controllato con placebo, ancora in corso, ha valutato la sicurezza, la reattogenicità e l'immunogenicità di Spikevax in partecipanti di età compresa tra 18 e 55 anni (NCT04405076). In questo studio

198 partecipanti hanno ricevuto due dosi (0,5 ml a distanza di 1 mese) di Spikevax nel ciclo di vaccinazione primario. Durante una fase open label, 149 di questi partecipanti (Per-Protocol Set) hanno ricevuto una singola dose di richiamo (0,25 ml) almeno 6 mesi dopo aver ricevuto la seconda dose del ciclo di vaccinazione primario. Al giorno 29 dalla sua somministrazione la singola dose di richiamo (0,25 ml) si è dimostrata immunogenica e non inferiore rispetto all'immunogenicità al giorno 57 del ciclo primario (due dosi da 0,5 ml a distanza di 1 mese) in un sottogruppo di partecipanti di età pari o superiore a 18 anni nello studio sugli adulti.

Sono disponibili solo dati a breve termine sull'immunogenicità; allo stato attuale non si dispone di informazioni sulla protezione a lungo termine e sulla memoria immunologica.

Farmacocinetica

Assorbimento

Non applicabile.

Distribuzione

Non applicabile.

Metabolismo

Non applicabile.

Eliminazione

Non applicabile.

La valutazione delle proprietà farmacocinetiche non è necessaria per i vaccini.

Dati preclinici

Spikevax non è stato valutato per la cancerogenicità o l'infertilità maschile negli animali. Data la somministrazione a breve termine di Spikevax, non sono necessari studi a lungo termine sugli animali per valutare il potenziale cancerogeno di Spikevax.

Tossicologia animale

La somministrazione intramuscolare di Spikevax (o di altri vaccini sperimentali a mRNA di Moderna), utilizzando la stessa formulazione, ogni 2 settimane, fino a 4 dosi nei ratti a dosi comprese tra 9 e 150 µg/dose ha causato eritema ed edema transitori nella sede di iniezione, aumenti della temperatura corporea e una risposta infiammatoria sistemica generalizzata. Sono state osservate variazioni transitorie e reversibili nei test di laboratorio (compresi aumenti degli eosinofili, tempo di tromboplastina parziale attivata e fibrinogeno). È stata osservata una vacuolizzazione transitoria degli epatociti e/o ipertrofia delle cellule di Kupffer, spesso senza aumenti degli enzimi epatici, ed è stata

considerata secondaria alla risposta infiammatoria sistemica. In generale, tutte le alterazioni si sono risolte entro 2 settimane.

Mutagenicità

SM-102, una componente lipidica proprietaria di Spikevax, non è genotossico nella mutagenicità batterica e nei saggi di aberrazione cromosomica dei linfociti del sangue periferico umano. Sono stati condotti due test del micronucleo *in vivo* per via endovenosa con terapie a mRNA utilizzando la stessa formulazione di nanoparticelle lipidiche (LNP) di Spikevax. I risultati equivoci osservati a concentrazioni sistemiche elevate sono stati probabilmente determinati dalla formazione di micronuclei secondari a una temperatura corporea elevata indotta da una risposta infiammatoria sistemica causata dall'LNP. Il rischio genotossico per gli esseri umani è considerato basso a causa dell'esposizione sistemica minima a seguito della somministrazione intramuscolare, della durata limitata dell'esposizione e dei risultati negativi *in vitro*.

Tossicità per la riproduzione

In uno studio sulla tossicità dello sviluppo, una formulazione vaccinale di 0,2 ml, contenente la stessa quantità di mRNA (100 microgrammi) e altri componenti inclusi in una singola dose umana di Spikevax è stata somministrata per via intramuscolare a femmine di ratto in quattro occasioni: nei giorni 28 e 14 prima dell'accoppiamento e nei giorni 1 e 13 della gestazione. Risposte di anticorpi al SARS-CoV-2 erano presenti nelle future madri da prima dell'accoppiamento fino alla fine dello studio (il giorno 21 dell'allattamento) nonché nei feti e nella prole.

Non ci sono stati effetti indesiderati associati al vaccino sulla fertilità femminile, sulla gravidanza né sullo sviluppo embrionofetale o postnatale della prole. Non sono disponibili dati sul trasferimento placentare o sull'escrezione nel latte materno del vaccino a mRNA-1273.

Dati farmacologici e di efficacia sugli animali

Sono state condotte valutazioni farmacologiche non cliniche in topi wild-type giovani e anziani (ceppi Balb/c, C57/BL6 e C4B6), criceti siriani dorati e primati non umani (rhesus macaques, NHP) al fine di testare l'immunogenicità di Spikevax e la protezione dal SARS-CoV-2. Questi studi non clinici hanno dimostrato che Spikevax era tollerato, immunogenico, ha protetto gli animali vaccinati a livelli di dosaggio di 1 µg/dose in topi e criceti e 30 µg/dose in NHP dalla replicazione del virus sia nel naso che nel tratto respiratorio inferiore dopo il challenge e non ha causato una malattia respiratoria potenziata (ERD) a livelli di dosaggio protettivi e sub-protettivi in questi modelli animali. Inoltre, sono state misurate le risposte attivate dalle cellule T CD4 del tipo 1 (Th1) in tutte le specie animali e una robusta risposta CD8 è stata misurata nei topi.

Altre indicazioni

Incompatibilità

Questo medicamento non deve essere miscelato con altri medicinali né diluito.

Stabilità

Il medicamento non deve essere utilizzato oltre la data indicata con «EXP» sul contenitore.

Flaconcino non aperto

Il vaccino Spikevax non aperto può essere conservato entro la data di scadenza («EXP») in luogo fresco per un periodo massimo di 30 giorni a una temperatura compresa fra 2°C e 8°C, a condizione che non sia stato aperto (puntura d'ago).

Il periodo di conservazione complessivo di un flaconcino non aperto dopo che è stato tolto dal luogo fresco di conservazione non può superare le 24 ore a una temperatura compresa fra 8°C e 25°C.

La stabilità chimico-fisica è stata dimostrata anche per i flaconcini di vaccino non aperti, conservati a una temperatura compresa tra -50°C e -15°C per 3 mesi oltre la data di scadenza («EXP»), a condizione che il flaconcino non aperto venga utilizzato entro un massimo di 14 giorni dopo lo scongelamento e la conservazione a 2-8°C al riparo dalla luce (in alternativa a 30 giorni di conservazione a 2-8°C, dopo conservazione a una temperatura di -50°C e -15°C).

Stabilità dopo l'apertura

Il flaconcino di Spikevax può essere conservato dopo la prima apertura per un periodo massimo di 6 ore a una temperatura compresa fra 2°C e 25°C.

Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in congelatore (a temperature tra -50°C e -15°C).

Non conservare a temperature inferiori a -50°C.

Non ricongelare il flaconcino dopo averlo scongelato.

Conservare il contenitore nella scatola originale per proteggere il contenuto dalla luce.

Tenere fuori dalla portata dei bambini.

Trasporto di flaconcini scongelati allo stato liquido tra 2°C e 8°C

Se non è possibile effettuare un trasporto tra -50°C e -15°C, secondo i dati disponibili è possibile trasportare uno o più flaconcini con vaccino allo stato liquido per un periodo massimo di 12 ore a una temperatura compresa fra 2°C e 8°C. Il contenitore deve essere compatibile con temperature comprese fra 2°C e 8°C. La spedizione deve essere effettuata in normali condizioni di traffico stradale e aereo con riduzione al minimo di scosse e vibrazioni. Dopo lo scongelamento e il trasporto dello Spikevax allo stato liquido a una temperatura compresa fra 2°C e 8°C i flaconcini non possono più

essere ricongelati e devono essere conservati fino all'utilizzo a una temperatura compresa fra 2°C e 8°C.

Indicazioni per la manipolazione

I flaconcini di Spikevax sono per uso multiplo.

Flaconcino multidose 0,20 mg/ml:

Da ogni flaconcino multidose possono essere prelevate dieci (10) dosi da 0,5 ml ciascuna. In ogni flaconcino è incluso un volume eccedente per garantire la preparazione di 10 dosi da 0,5 ml.

Scongelare ogni flaconcino prima dell'uso:

- Scongelare in frigorifero a una temperatura compresa tra 2°C e 8°C per almeno 2 ore e 30 minuti. Lasciare riposare ciascun flaconcino a temperatura ambiente per almeno 15 minuti prima della somministrazione.
- In alternativa, scongelare a temperatura ambiente tra 15°C e 25°C per almeno 1 ora.
- Non ricongelare i flaconcini dopo lo scongelamento.

Far roteare delicatamente il flaconcino dopo lo scongelamento e prima di ogni prelievo. Non agitare.

Spikevax è una dispersione di colore da bianco a biancastro. Il vaccino può contenere particelle di colore bianco o traslucido correlate al prodotto. Ispezionare visivamente i flaconcini di Spikevax per verificare la presenza di particelle estranee e/o alterazioni del colore prima della somministrazione. Se esiste una di queste condizioni, il vaccino non deve essere somministrato.

Prelevare ogni dose di vaccino dal flaconcino utilizzando un nuovo ago sterile e una nuova siringa per ogni iniezione per prevenire la trasmissione di agenti infettivi da una persona all'altra. Il tappo deve essere forato ogni volta in una posizione diversa, se possibile, e non più di 10 volte in totale. Usare aghi di calibro 21G o più sottili. La dose nella siringa deve essere usata immediatamente.

Questo prodotto è privo di conservanti. Una volta che il flaconcino è stato perforato dall'ago per prelevare la dose iniziale, la stabilità chimico-fisica in uso è stata documentata per un periodo di 19 ore a una temperatura compresa tra 2°C e 25°C (compreso nell'intervallo di consumo previsto di 30 giorni a temperatura compresa tra 2°C e 8°C, e di 24 ore a temperatura compresa tra 8°C e 25°C). Per ragioni microbiologiche, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente, a meno che la modalità di apertura del flaconcino e di prelievo non preveda condizioni rigorosamente asettiche. Se il prodotto non viene utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione sono di responsabilità dell'utilizzatore. Non ricongelare.

I flaconcini scongelati e le siringhe riempite possono essere maneggiati alla luce diurna.

Particolari precauzioni per lo smaltimento e altre indicazioni per la manipolazione

Qualsiasi vaccino o materiale di scarto inutilizzato deve essere smaltito in conformità ai requisiti locali.

Il vaccino deve essere preparato e somministrato da personale medico addestrato, operando in condizioni asettiche per garantire la sterilità della dispersione.

Numero dell'omologazione

68267 (Swissmedic)

ConfezioniFlaconcino multidose (0,20 mg/ml)

Dimensioni delle confezioni: 10 flaconcini multidose. Ogni flaconcino contiene 10 dosi da 0,5 ml.

Spikevax 0,20 mg/ml è fornito in un flaconcino di vetro di tipo I (o equivalente di tipo I) da 10 ml con un tappo in elastomero clorobutilico rivestito con FluroTec da 20 mm e un tappo rosso in plastica rimovibile con sigillo in alluminio.

Titolare dell'omologazione

Moderna Switzerland GmbH, Basilea

Stato dell'informazione

Dicembre 2023