

▼ 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.

L'autorizzazione di Spikevax Bivalent Original / Omicron è temporanea, cfr. la rubrica «Proprietà/Effetti».

Spikevax Bivalent Original / Omicron

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

Composizione

Principi attivi

Concentrazione	Contenitore	Dosaggio	Concentrazione della dispersione per preparazione iniettabile
0,10 mg/ml (50 µg elasomeroan e 50 µg imelasomeroan / ml)			
	Flaconcino multidose da 2,5 ml (capsula di chiusura a strappo in plastica, di colore blu)	5 dosi da 0,5 ml	Una dose (0,5 ml) contiene 25 µg di elasomeroan, un vaccino a mRNA anti-COVID-19 (inserito in nanoparticelle lipidiche) e 25 µg di imelasomeroan, un vaccino a mRNA anti-COVID-19 (inserito in nanoparticelle lipidiche).
	Flaconcino monodose da 0,5 ml (capsula di chiusura a strappo in plastica, di colore blu)	1 dose da 0,5 ml Solo per uso singolo	Una dose (0,5 ml) contiene 25 µg di elasomeroan, un vaccino a mRNA anti-COVID-19 (inserito in nanoparticelle lipidiche) e 25 µg di imelasomeroan, un vaccino a mRNA anti-COVID-19 (inserito in nanoparticelle lipidiche).
	Siringa preriempita	1 dose da 0,5 ml Solo per uso singolo	Una dose (0,5 ml) contiene 25 µg di elasomeroan, un vaccino a mRNA anti-COVID-19 (inserito in nanoparticelle lipidiche) e 25 µg di imelasomeroan, un vaccino a mRNA anti-COVID-19 (inserito in nanoparticelle lipidiche).

Elasomeroan 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.

Imelasomeran è un mRNA a singolo filamento con capping in 5' che codifica per la sequenza completa di una variante con codoni ottimizzati, stabilizzata in conformazione pre-fusione (K983P e V984P), della glicoproteina spike (S) di SARS-CoV-2 (variante Omicron, B.1.1.529).

Sostanze ausiliarie

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

Ogni dose da 0,5 ml contiene 0,0017 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.

Ogni flacone multidose contiene 2.5 ml di dispersione. Ogni siringa preriempita contiene 0.5 ml di dispersione.

Ogni flacone monodose contiene 0.5 ml di dispersione

Una dose (0,5 ml) contiene 25 µg di elasomeran, un vaccino a mRNA anti-COVID-19 (inserito in nanoparticelle lipidiche) e 25 µg di imelasomeran, un vaccino a mRNA anti-COVID-19 (inserito in nanoparticelle lipidiche).

Indicazioni/possibilità d'impiego

Spikevax Bivalent Original / Omicron è indicato per l'immunizzazione attiva nella prevenzione della malattia da coronavirus 2019 (COVID-19) causata dal virus SARS-CoV-2, in soggetti di età pari o superiore a 18.

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

Posologia/impiego

Spikevax Bivalent Original / Omicron deve essere somministrato da un operatore sanitario addestrato.

I flaconcini multidosi di Spikevax Bivalent Original / Omicron sono multidose. Un massimo di 5 dosi da 0,5 ml possono essere prelevate da ciascun flaconcino da 2,5 ml.

I flaconcini monodosi di Spikevax Bivalent Original / Omicron sono monodose. Un massimo di 1 dose da 0,5 ml può essere prelevate da ciascun flaconcino da 0,5 ml.

La siringa preriempita è destinata all'uso singolo.

Per l'applicazione si dovrebbero usare aghi di calibro 21G o più sottili. **Le siringhe preriempite vengono fornite senza aghi.**

Vaccinazione di richiamo (booster)

Vaccinazione	Dispersione per preparazione iniettabile in flaconcini e siringhe preriempite 0,10 mg/ ml (50 µg elasomero/50 µg imelasomero/ml)
<i>Dose di richiamo (booster)</i> può essere somministrata almeno 3 mesi dopo il ciclo di vaccinazione primario e/o la precedente vaccinazione di richiamo con Spikevax o con un altro vaccino anti-COVID-19 omologato/autorizzato.	<i>Persone a partire dai 18 anni</i> Somministrare Spikevax Bivalent (Original / Omicron) come iniezione da 0,5 ml (25 µg elasomero/25 µg imelasomero)

Tracciabilità

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.

Persone anziane

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei soggetti anziani di età ≥ 65 anni.

Bambini

La sicurezza e l'efficacia di Spikevax Bivalent Original / Omicron in soggetti di età inferiore a 18 anni non sono state ancora dimostrate. Non sono disponibili dati.

Spikevax Bivalent Original / Omicron non è indicato nei soggetti di età inferiore a 18 anni.

Modo di somministrazione

Spikevax Bivalent Original / Omicron deve essere somministrato per via intramuscolare. La sede preferita è la regione deltoidea nella parte superiore del braccio.

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

Per l'applicazione e il prelievo dai flaconcini e per la somministrazione dalle siringhe preriempite 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 Bivalent Original / Omicron 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 Bivalent Original / Omicron.

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 a una dose precedente Spikevax non devono ricevere una dose successiva 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.

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 primaria. Come con tutti i vaccini, la vaccinazione con Spikevax Bivalent Original / Omicron 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 embrionofetale, 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 Original 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 originale)

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.

Vaccinazione di richiamo con Spikevax Bivalent Original / Omicron

La sicurezza, la reattogenicità e l'immunogenicità di una vaccinazione di richiamo bivalente con Spikevax vengono valutate in uno studio in corso, in aperto, di fase II/III, condotto con partecipanti di età pari o superiore ai 18 anni (mRNA-1273-P205). In questo studio, 437 partecipanti hanno ricevuto la vaccinazione di richiamo con 50 µg di Spikevax Bivalent Original / Omicron e 377 partecipanti hanno ricevuto la vaccinazione di richiamo con 50 µg di Spikevax originale (monovalente).

La vaccinazione di richiamo con Spikevax Bivalent Original / Omicron ha evidenziato un profilo di reattogenicità simile a quello della vaccinazione di richiamo con il booster di Spikevax originale come seconda vaccinazione di richiamo. Anche la frequenza degli effetti indesiderati dopo la vaccinazione con Spikevax Bivalent Original / Omicron è stata simile o inferiore rispetto a una prima vaccinazione di richiamo con Spikevax originale (50 µg) e rispetto alla seconda dose di Spikevax nell'ambito del ciclo di vaccinazione primario (100 µg). Il profilo di sicurezza di Spikevax Bivalent Original/Omicron (follow-up mediano di 113 giorni) è risultato favorevole e simile al profilo di sicurezza di Spikevax (Original) (follow-up mediano di 127 giorni).

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) di Spikevax. 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 (73,1%), cefalea (62,1%), mialgia (35,3%), brividi (34,6%), nausea/vomito (29,3%), tumefazione/dolorabilità ascellare (27,0%), febbre (25,7%), eritema in sede di iniezione (24,0%), tumefazione in sede di iniezione (22,3%) e artralgia (21,3%).

Il profilo di sicurezza presentato di seguito si basa sui dati ottenuti da uno studio clinico controllato con placebo condotto su 30.351 adulti di età ≥ 18 anni, da un altro studio clinico controllato con placebo condotto su 3.726 partecipanti di età compresa tra 12 e 17 anni, da un altro studio clinico condotto su 4002 partecipanti di età compresa tra 6 e 11 anni e dall'esperienza post-marketing. Le differenze tra i 2 studi sono evidenziate nelle note in calce alla tabella.

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

molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); 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 anni

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
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Cefalea
	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*****
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).

**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 Bivalent Original / Omicron 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 esprime/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 di Spikevax Original

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 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 ai mesi 0 e 1) 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 soggetti 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 sierorispota 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 sierorispota 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 di età pari o superiore a 18 anni - che hanno ricevuto la vaccinazione di richiamo originale (booster; 0,25 ml, 50 µg)

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.

Immunogenicità in soggetti di età pari o superiore ai 18 anni dopo la vaccinazione di richiamo bivalente con Spikevax Bivalent Original / Omicron (0,5 mL, 50 µg)

La sicurezza, la reattogenicità e l'immunogenicità di una vaccinazione di richiamo bivalente con Spikevax vengono valutate in uno studio in corso, in aperto, di fase II/III, condotto con partecipanti di età pari o superiore ai 18 anni (mRNA-1273-P205). In questo studio, 437 partecipanti hanno ricevuto la vaccinazione di richiamo con 50 µg di Spikevax Bivalent Original / Omicron e 377 partecipanti hanno ricevuto la vaccinazione di richiamo con 50 µg di Spikevax originale.

Nello studio P205 Parte G sono state valutate la sicurezza, la reattogenicità e l'immunogenicità del vaccino Spikevax bivalente, contenente quantità uguali di mRNA delle sequenze della proteina spike del SARS-CoV-2 originale e della variante Omicron (25 µg dell'originale/25 µg di Omicron), quando somministrato come seconda vaccinazione di richiamo a soggetti adulti che, almeno 3 mesi prima dell'inclusione nello studio, avevano ricevuto 2 dosi di Spikevax (100 µg) come ciclo di vaccinazione primario e una dose di richiamo con Spikevax originale (monovalente, 50 µg). Nello studio P205 Parte F, i partecipanti hanno ricevuto Spikevax Bivalent Original / Omicron (50 µg) come seconda vaccinazione di richiamo, e il gruppo della Parte F costituiva un gruppo di paragone interno, non contemporaneo, con il gruppo vaccinato con Spikevax Bivalent Original / Omicron.

In questo studio, l'analisi di immunogenicità primaria si basava sulla popolazione di immunogenicità primaria, comprendente partecipanti che all'inizio dello studio (prima della vaccinazione di richiamo) non mostravano segni di infezione da SARS-CoV-2. Nell'analisi primaria, la media geometrica stimata dei titoli (GMT) degli anticorpi neutralizzanti diretti contro il virus SARS-CoV-2 originale e il relativo IC 95% 28 giorni dopo la vaccinazione di richiamo con Spikevax Bivalent Original / Omicron e Spikevax originale sono stati, rispettivamente, di 6.422,3 (5.990,1; 6.885,7) e 5.286,6 (4.887,1; 5.718,9). Il GMR (IC 97,5%) è stato di 1,22 (1,08; 1,37) e ha soddisfatto il criterio predefinito di non inferiorità (limite inferiore dell'IC 97,5% \geq 0,67). Il tasso di risposta sierologica (SAR) al virus SARS-CoV-2 originale e il relativo IC 95% 28 giorni dopo la vaccinazione di richiamo con Spikevax Bivalent Original / Omicron e Spikevax originale sono stati, rispettivamente, del 100 % (98,9; 100) e del 100 % (98,6; 100). La differenza nel SAR è stata pari a 0 e ha soddisfatto il criterio di non inferiorità (limite inferiore dell'IC $>$ -10 %).

Nell'analisi primaria, il SAR (IC 95%) a Omicron 28 giorni dopo la vaccinazione di richiamo con Spikevax Bivalent Original / Omicron e Spikevax originale è stato, rispettivamente, del 100 % (98,9; 100) e del 99,2 % (97,2; 99,9). La differenza nel SAR (IC 97,5%) è stata dell'1,5 % (-1,1; 4,0) e ha soddisfatto il criterio di non inferiorità (limite inferiore dell'IC $>$ -10 %).

I GMT stimati degli anticorpi neutralizzanti diretti contro Omicron al giorno 29 sono stati, rispettivamente, di 2.479,9 (2.264,5; 2.715,8) e 1.421,2 (1.283,0; 1.574,4) nei gruppi che avevano ricevuto una vaccinazione di richiamo con Spikevax Bivalent Original / Omicron o con Spikevax originale. Il GMR (IC 97,5%) è stato di 1,75 (1,49; 2,04) e ha soddisfatto il criterio predefinito di superiorità (limite inferiore dell'IC $>$ 1).

Persistenza degli anticorpi a tre mesi dopo vaccinazione di richiamo con Spikevax Bivalent Original/Omicron contro la COVID-19

I partecipanti allo studio P205 parte G hanno ricevuto una seconda vaccinazione di richiamo con 50 µg di Spikevax (Original) (n=376) o Spikevax Bivalent Original/Omicron (n=437). Nei partecipanti senza incidenza di SARS-CoV-2 prima della vaccinazione di richiamo, Spikevax Bivalent Original/Omicron ha indotto titoli anticorpali neutralizzanti anti-Omicron-BA.1 (GMT osservato)

significativamente più elevati (964,4 [834,4; 1114,7]) rispetto a una vaccinazione di richiamo con Spikevax (Original) (624,2 [533,1, 730,9]) e simili tra le vaccinazioni di richiamo contro la variante originale di SARS-CoV-2 dopo tre mesi.

Omologazione temporanea

A causa dell'incompletezza dei dati clinici in sede di valutazione della domanda di omologazione, il medicamento «Spikevax Bivalent Original / Omicron» viene omologato in via temporanea (art. 9a LATer). Una volta soddisfatte le condizioni previste nei tempi stabiliti, l'omologazione temporanea può essere trasformata in omologazione definitiva.

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 embrionico 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 medicamenti né diluito.

Stabilità

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

Flaconcini non aperti

Il vaccino Spikevax Bivalent Original / Omicron non aperto può essere conservato 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 aperte conservate fra -50°C e -15°C per 12 mesi, a condizione che il flaconcino non aperta venga utilizzata entro un massimo di 14 giorni dopo lo scongelamento e la conservazione a 2°C - 8°C e sotto la protezione della luce (alternativa a 30 giorni di conservazione a 2°C - 8°C, dopo la conservazione fra -50°C e -15°C per un massimo di 9 mesi).

Stabilità dopo l'apertura

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

Siringhe preriempite

La siringa preriempita Spikevax Bivalent Original / Omicron può essere conservata in frigorifero tra 2°C e 8°C per un massimo di 30 giorni prima dell'uso.

Il tempo totale di conservazione dopo la rimozione dalla cella frigorifera non deve superare le 24 ore a una temperatura compresa tra 8°C e 25°C.

Precauzioni particolari per la conservazione per flaconcini e siringhe preriempite

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

Non conservare a temperature inferiori a -50°C.

Non ricongelare il flaconcino/ la siringa preriempita dopo averlo scongelato.

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

Tenere fuori dalla portata dei bambini.

Trasporto di flaconcini/ siringhe preriempite scongelati allo stato liquido a 2°C - 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 o siringhe preriempite 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 Bivalent Original / Omicron allo stato liquido a una temperatura compresa fra 2°C e 8°C i flaconcini/ siringhe preriempite 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

Spikevax Bivalent Original / Omicron 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/ siringhe preriempite di Spikevax Bivalent Original / Omicron 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.

Flaconcino multidose (2.5 ml)

I flaconcini multidosi di Spikevax Bivalent Original / Omicron sono per uso multiplo.

Da ogni flaconcino multidose possono essere prelevate cinque (5) dosi da 0,5 ml (2.5 ml flaconcino) ciascuna. In ogni flaconcino è incluso un volume eccedente per garantire la preparazione di 5 dosi da 0,5 ml.

La dose contenuta nella siringa deve essere utilizzata immediatamente.

Perforare possibilmente il tappo ogni volta in un punto diverso.

Scongelare completamente 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.

Flaconcino monodose (0.5 ml)

I flaconcini monodosi (0.5 ml flaconcino) di Spikevax Bivalent Original / Omicron sono per uso singolo.

Da ogni flaconcino monodose è possibile prelevare una (1) dose di 0.5 ml (flaconcino da 0.5 ml).

La dose contenuta nella siringa deve essere utilizzata immediatamente.

Scongelare completamente ogni flaconcino prima dell'uso:

- Scongelaire in frigorifero a una temperatura compresa tra 2°C e 8°C per almeno 45 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 15 minuti (nella confezione per almeno 45 minuti).
- Non ricongelare i flaconcini dopo lo scongelamento.

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

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. Per i flaconcini multidosi, il tappo deve essere forato ogni volta in una posizione diversa, se possibile, e non più di 5 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.

Siringhe preriempite

La siringa preriempita è destinata al dosaggio singolo.

Con ogni siringa preriempita è possibile somministrare una (1) dose di 0,5 ml.

Scongelaire la siringa preriempita prima dell'uso:

- Scongelaire in frigorifero a una temperatura compresa tra 2°C e 8°C per almeno 2 ore e 30 minuti. Lasciare ogni siringa preriempita 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 la siringa preriempita dopo lo scongelamento.

Far roteare delicatamente la siringa preriempita dopo lo scongelamento. Non agitare.

Usare aghi di calibro 21G o più sottili.

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

69009 (Swissmedic) Spikevax Bivalent Original / Omicron flaconcino 2,5 ml e 0,5 ml

69123 (Swissmedic) Spikevax Bivalent Original / Omicron siringa preriempita

Confezioni

Flaconcino multidose (0.10 mg/ml)

Dimensioni delle confezioni: 10 flaconcini multidose. Ogni flaconcino contiene 5 dosi da 0,5 ml (2.5 ml flaconcino).

Spikevax Bivalent Original / Omicron in flaconcino 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 (blu) in plastica rimovibile con sigillo in alluminio.

Flaconcino monodose (0.10 mg/ml)

Dimensioni delle confezioni: 10 flaconcini monodose. Ogni flaconcino contiene 1 dose da 0,5 ml (0,5 ml flaconcino).

Spikevax Bivalent Original / Omicron viene fornito in flaconcini da 2 ml di tipo I (o equivalente al tipo I) con tappi Westar rivestiti in Fluro-Tec da 13 mm e tappo in plastica flip-off (blu) con guarnizione in alluminio.

Siringhe preriempite

Dimensioni delle confezioni: 10 siringhe preriempite. Ogni siringa preriempita contiene una dose di 0,5 ml.

La siringa preriempita Spikevax Bivalent Original / Omicron è fornita in una siringa preriempita (polimero) con tappo dello stantuffo (gomma bromobutilica rivestita) e cappuccio della siringa (gomma bromobutilica), senza ago.

Titolare dell'omologazione

Moderna Switzerland GmbH, Basilea

Stato dell'informazione

Dicembre 2023