

▼ 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 del COVID-19 Vaccine Moderna è temporanea, cfr. la rubrica «Proprietà/Effetti».

## **COVID-19 Vaccine Moderna**

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

#### **Composizione**

##### *Principi attivi*

Una dose (0,5 ml) contiene 0,10 mg di RNA messaggero (mRNA) con capping in 5' che codifica per la glicoproteina spike (S) del nuovo coronavirus del 2019 (SARS-CoV-2) stabilizzata in prefusione (inserito in nanoparticelle lipidiche).

##### *Sostanze ausiliarie*

Lipide SM-102, colesterolo, 1,2-distearoil-sn-glicerolo-3-fosfocolina (DSPC), 1,2-dimiristoil-rac-glicerolo-3-metossipoli-etilenglicole-2000 (PEG2000 DMG), trometamolo, trometamolo cloridrato, acido acetico, sodio acetato, saccarosio, acqua per preparazioni iniettabili.

Ogni dose da 0,5 ml contiene 0,033 mg di sodio.

#### **Forma farmaceutica e quantità di principio attivo per unità**

Dispersione per preparazione iniettabile di colore da bianco a biancastro, 0,20 mg/ml.

Ogni flaconcino contiene 5 ml di dispersione.

#### **Indicazioni/possibilità d'impiego**

Il COVID-19 Vaccine Moderna 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**

Il COVID-19 Vaccine Moderna deve essere somministrato da un operatore sanitario addestrato.

I flaconcini di COVID-19 Vaccine Moderna sono per uso multiplo. Da ogni flaconcino multidose può essere prelevato un massimo di 10 dosi da 0,5 ml.

##### *Posologia abituale*

Il COVID-19 Vaccine Moderna viene somministrato in un ciclo di due dosi. La seconda dose deve essere somministrata un mese dopo la prima (vedere «Avvertenze e misure precauzionali»).

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 e le informazioni sulla segnalazione degli eventi avversi.

Non ci sono dati disponibili sull'intercambiabilità del COVID-19 Vaccine Moderna con altri vaccini anti-COVID-19 per completare il ciclo di vaccinazione. I soggetti che hanno ricevuto la prima dose di COVID-19 Vaccine Moderna devono ricevere la seconda dose di COVID-19 Vaccine Moderna per completare il ciclo di vaccinazione.

#### *Pazienti anziani*

La sicurezza e l'efficacia del COVID-19 Vaccine Moderna 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 e adolescenti*

La sicurezza e l'efficacia del COVID-19 Vaccine Moderna in soggetti di età inferiore a 18 anni non sono state ancora dimostrate. Non sono disponibili dati.

Il COVID-19 Vaccine Moderna non è indicato nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni.

#### *Modo di somministrazione*

Il COVID-19 Vaccine Moderna 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.

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**

Il COVID-19 Vaccine Moderna è controindicato nei soggetti con reazioni allergiche gravi note (ad es. anafilassi) a qualsiasi componente del vaccino o a una dose precedente di COVID-19 Vaccine Moderna.

### **Avvertenze e misure precauzionali**

#### Ipersensibilità e anafilassi

È stata segnalata anafilassi. Devono essere sempre immediatamente disponibili un trattamento medico e una supervisione adeguati nel caso di una reazione anafilattica in seguito alla somministrazione del COVID-19 Vaccine Moderna. A seguito della vaccinazione è essenziale un'attenta osservazione per almeno 15 minuti. Coloro che manifestano una reazione anafilattica in

seguito alla prima dose di COVID-19 Vaccine Moderna non devono ricevere la seconda dose del vaccino.

#### Soggetti immunocompromessi

L'efficacia, la sicurezza e l'immunogenicità del vaccino non sono state valutate nei soggetti immunocompromessi, inclusi coloro che ricevono terapia immunosoppressiva. L'efficacia del COVID-19 Vaccine Moderna può risultare diminuita nei soggetti immunosoppressi.

#### Persone a rischio di sanguinamento

Come per le altre iniezioni intramuscolari, il COVID-19 Vaccine Moderna 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.

#### 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 il COVID-19 Vaccine Moderna 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 ed è considerato «privo di sodio».

#### **Interazioni**

Non sono stati effettuati studi di interazione.

Altri vaccini

Non sono disponibili dati per valutare la somministrazione concomitante del COVID-19 Vaccine Moderna con altri vaccini.

**Gravidanza, allattamento***Gravidanza*

Non sono stati condotti studi adeguati e ben controllati sull'uso del COVID-19 Vaccine Moderna nelle donne in gravidanza. I dati disponibili sul COVID-19 Vaccine Moderna 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 embriofetale, parto o sviluppo post-natale (v. «Dati preclinici»).

*Allattamento*

Non è noto se il COVID-19 Vaccine Moderna venga escreto nel latte umano. Non sono disponibili dati per valutare gli effetti del COVID-19 Vaccine Moderna sul neonato allattato al seno o sulla produzione/escrezione di latte. Pertanto, l'uso del COVID-19 Vaccine Moderna non è raccomandato nelle madri che allattano al seno.

*Fertilità*

Non sono disponibili dati sulla fertilità negli esseri umani con l'uso del COVID-19 Vaccine Moderna.

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

Non sono stati effettuati studi sugli effetti del COVID-19 Vaccine Moderna 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*

La sicurezza del COVID-19 Vaccine Moderna 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 COVID-19 Vaccine Moderna (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.

Gli effetti indesiderati più comunemente segnalati sono stati: dolore in sede di iniezione (92%), affaticamento (70%), cefalea (64,7%), mialgia (61,5%), artralgia (46,4%), brividi (45,4%), nausea/vomito (23%), tumefazione/dolorabilità ascellare (19,8%), febbre (15,5%), nonché tumefazione (14,7%) e arrossamento (10%) in sede di iniezione. Gli effetti collaterali sono stati normalmente di intensità lieve o moderata e si sono risolti entro pochi giorni dopo la vaccinazione. Una frequenza leggermente inferiore di eventi di reattogenicità è stata associata all'età più avanzata.

Elenco tabellare degli effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati segnalati sono elencati in base alla seguente frequenza:

Molto comune ( $\geq 1/10$ )

Comune (da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ )

Non comune (da  $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ )

Raro (da  $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1000$ )

Molto raro ( $< 1/10\ 000$ )

Non nota (la frequenza non può essere stabilita sulla base dei dati disponibili)

All'interno di ciascun gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine di gravità decrescente.

**Tabella 1: Tabella degli effetti indesiderati**

<b>Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Effetti indesiderati</b>
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	Molto comune	Linfoadenopatia*
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	Non nota	Anafilassi Ipersensibilità
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	Molto comune	Cefalea
	Raro	Paralisi facciale periferica acuta**
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Molto comune	Nausea/vomito
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	Comune	Eruzione cutanea
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>	Molto comune	Mialgia Artralgia
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	Molto comune	Dolore nella sede di iniezione Affaticamento Brividi Piressia Tumefazione nella sede di iniezione
	Comune	Eritema, orticaria ed eruzione cutanea nella sede di iniezione
	Non comune	Prurito nella sede di iniezione
	Raro	Tumefazione del viso***

\*La linfoadenopatia è stata rilevata come linfoadenopatia ascellare sullo stesso lato della sede di iniezione.

\*\*Nel corso dell'intero periodo di follow-up di sicurezza, paralisi facciale periferica acuta è stata segnalata in tre partecipanti nel gruppo COVID-19 Vaccine Moderna 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.

\*\*\*Si sono verificati due effetti indesiderati 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 1 e 2 giorni dopo la vaccinazione.

Complessivamente, l'incidenza di alcuni effetti indesiderati è stata leggermente più elevata nei gruppi di età inferiore: l'incidenza di tumefazione/dolorabilità ascellare, affaticamento, 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. Gli effetti indesiderati sistemici e locali, così come gli effetti indesiderati sollecitati di Grado 3, sono stati segnalati più frequentemente dopo la Dose 2 piuttosto che dopo la Dose 1. Gli effetti collaterali sono stati normalmente di intensità lieve o moderata e si sono risolti entro pochi giorni dopo la vaccinazione.

**Tabella 2: Effetti indesiderati locali e sistemici sollecitati per mRNA-1273 P301 entro 7 giorni dopo la somministrazione (set di analisi di sicurezza\*)**

Reazione locale nella sede di iniezione	Vaccino Gruppo Dose 1 n (%) N=15164	Gruppo placebo Dose 1 n (%) N=15151	Vaccino Gruppo Dose 2 n (%) N=15151	Gruppo placebo Dose 2 n (%) N=14562
Dolore				
Qualsiasi	12690 (83,7)	2658 (17,5)	12943 (88,2)	2477 (17,0)
Grado 3 o 4 <sup>a</sup>	416 (2,7)	55 (0,4)	604 (4,1)	40 (0,3)
Eritema				
Qualsiasi	430 (2,8)	67 (0,4)	1257 (8,6)	56 (0,4)
Grado 3 o 4 <sup>b</sup>	42 (0,3)	13 (<0,1)	287 (2,0)	15 (0,1)
Tumefazione/indurimento				
Qualsiasi	932 (6,1)	52 (0,3)	1789 (12,2)	49 (0,3)
Grado 3 o 4 <sup>b</sup>	82 (0,5)	6 (<0,1)	254 (1,7)	11 (<0,1)
Tumefazione/dolorabilità ascellare <sup>c</sup>				
Qualsiasi	1553 (10,2)	722 (4,8)	2090 (14,2)	567 (3,9)
Grado 3 o 4	49 (0,3)	27 (0,2)	67 (0,5)	19 (0,1)
<b>Effetto indesiderato sistemico</b>				
Febbre				
Qualsiasi	115 (0,8)	44 (0,3)	2278 (15,5)	43 (0,3)
Grado 3 o 4 <sup>d</sup>	15 (<0,1)	8 (<0,1)	215 (1,5)	5 (<0,1)
Cefalea				
Qualsiasi	4951 (32,7)	4027 (26,6)	8602 (58,6)	3410 (23,4)
Grado 3 o 4 <sup>e</sup>	271 (1,8)	196 (1,3)	659 (4,5)	162 (1,1)
Affaticamento				
Qualsiasi	5635 (37,2)	4133 (27,3)	9582 (65,3)	3403 (23,4)
Grado 3 o 4 <sup>f</sup>	151 (1,0)	105 (0,7)	1428 (9,7)	106 (0,7)
Mialgia				
Qualsiasi	3441 (22,7)	2071 (13,7)	8508 (58,0)	1809 (12,4)
Grado 3 o 4 <sup>f</sup>	90 (0,6)	47 (0,3)	1318 (9,0)	52 (0,4)
Artralgia				
Qualsiasi	2511 (16,6)	1783 (11,8)	6284 (42,8)	1569 (10,8)
Grado 3 o 4 <sup>f</sup>	61 (0,4)	37 (0,2)	770 (5,2)	44 (0,3)
Nausea/vomito				

Qualsiasi	1262 (8,3)	1074 (7,1)	2785 (19,0)	934 (6,4)
Grado 3 o 4 <sup>g</sup>	10 (<0,1)	12 (<0,1)	21 (0,1)	11 (<0,1)
Brividi				
Qualsiasi	1253 (8,3)	878 (5,8)	6482 (44,2)	809 (5,6)
Grado 3 o 4 <sup>h</sup>	24 (0,2)	14 (<0,1)	191 (1,3)	17 (0,1)

\*Set di analisi di sicurezza: tutti i partecipanti randomizzati che hanno ricevuto  $\geq 1$  dose di vaccino o dose di controllo.

Nota: i dati sugli effetti indesiderati sono stati raccolti nel diario elettronico (e-Diary) dai partecipanti, mentre quelli raccolti nella scheda raccolta dati elettronica (eCRF) sono indicati come effetti collaterali sollecitati.

n= n. di partecipanti con effetto specificato

N= numero di partecipanti esposti che hanno inoltrato dati per l'effetto, le percentuali si basano su n/N

<sup>a</sup> Dolore - Grado 3: qualsiasi uso di antidolorifico su prescrizione/impedisce l'attività quotidiana; Grado 4: richiede una visita di pronto soccorso o il ricovero in ospedale

<sup>b</sup> Eritema e tumefazione/indurimento - Grado 3: >100 mm/>10 cm; Grado 4: necrosi/dermatite esfoliativa

<sup>c</sup> Tumefazione/dolorabilità ascellare raccolte come effetto indesiderato locale sollecitato (ovvero, linfadenopatia: tumefazione o dolorabilità ascellare localizzata ipsilaterale al braccio in cui è stata somministrata la vaccinazione) - Grado 3: qualsiasi uso di antidolorifico su prescrizione/impedisce l'attività quotidiana; Grado 4: richiede una visita di pronto soccorso o il ricovero in ospedale

<sup>d</sup> Febbre - Grado 3:  $\geq 39,0$  -  $\leq 40,0$  °C; Grado 4: > 40,0 °C

<sup>e</sup> Cefalea - Grado 3: significativo; qualsiasi uso di antidolorifico su prescrizione o impedisce le attività quotidiane; Grado 4: richiede visita di pronto soccorso o ricovero in ospedale

<sup>f</sup> Affaticamento, mialgia, artralgia - Grado 3: significativo; impedisce le attività quotidiane; Grado 4: richiede visita di pronto soccorso o ricovero in ospedale

<sup>g</sup> Nausea/vomito - Grado 3: impedisce le attività quotidiane, richiede idratazione endovenosa ambulatoriale; Grado 4: richiede una visita di pronto soccorso o ricovero per shock ipotensivo

<sup>h</sup> Brividi - Grado 3: impedisce le attività quotidiane e richiede un intervento medico; Grado 4: richiede visita di pronto soccorso o ricovero in ospedale

Il profilo di reattogenicità e sicurezza in 343 soggetti trattati con il COVID-19 Vaccine Moderna che erano sieropositivi al SARS-CoV-2 al basale era paragonabile a quella nei soggetti sieronegativi al SARS-CoV-2 al basale.

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](http://www.swissmedic.ch).

### Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di un sovradosaggio.

### Proprietà/effetti

Codice ATC

J07BX03

### Meccanismo d'azione

Il COVID-19 Vaccine Moderna 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.

Il meccanismo di protezione specifico per il virus SARS-CoV-2 rimane oggetto di indagine.

#### *Farmacodinamica*

Non applicabile.

#### *Efficacia clinica*

Nello 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 COVID-19 Vaccine Moderna ad eccezione dei vaccini antinfluenzali, i quali potevano essere somministrati 14 giorni prima o 14 giorni dopo qualsiasi dose di COVID-19 Vaccine Moderna. 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 il COVID-19 Vaccine Moderna.

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 Set di analisi per protocollo o PPS) ha compreso 28 207 soggetti che hanno ricevuto il COVID-19 Vaccine Moderna (n=14 134) o placebo (n=14 073) e che erano negativi al SARS-CoV-2 al basale. 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 3.

**Tabella 3: Analisi di efficacia primaria: casi confermati di COVID-19<sup>#</sup> indipendentemente dalla gravità, a partire da 14 giorni dopo la somministrazione della 2<sup>a</sup> - Set di analisi per protocollo**



Età Gruppo (anni)	COVID-19 Vaccine Moderna			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<sup>a</sup> 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 (SpO<sub>2</sub>) per la definizione della malattia di grado severo (SpO<sub>2</sub> ≤93% in aria ambiente).

### Analisi di efficacia aggiuntive

#### **Tabella 4: 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	COVID-19 Vaccine Moderna			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 del COVID-19 Vaccine Moderna 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%).

#### *Omologazione temporanea*

Poiché al momento della valutazione della domanda di omologazione i dati clinici disponibili sono incompleti, il medicamento «COVID-19 Vaccine Moderna» è omologato temporaneamente (art. 9a Legge sugli agenti terapeutici). L'omologazione temporanea è correlata forzatamente alla soddisfazione, entro i termini stabiliti, delle condizioni richieste. Dopo tale soddisfazione, è possibile tramutare l'omologazione temporanea in una 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**

Il COVID-19 Vaccine Moderna non è stato valutato per la cancerogenicità o l'infertilità maschile negli animali. Data la somministrazione a breve termine del COVID-19 Vaccine Moderna, non sono necessari studi a lungo termine sugli animali per valutare il potenziale cancerogeno del COVID-19 Vaccine Moderna.

#### *Tossicologia animale*

VM-ID: ZL000\_00\_041e / V1.3 / stb / vy / 01.11.202 10 / 13 **Swissmedic approval 20.01.2021**

La somministrazione intramuscolare del COVID-19 Vaccine Moderna (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 mcg/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 del COVID-19 Vaccine Moderna, 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) del COVID-19 Vaccine Moderna. 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 COVID-19 Vaccine Moderna 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 del COVID-19 Vaccine Moderna e la protezione dal SARS-CoV-2. Questi studi non clinici hanno dimostrato che il COVID-19 Vaccine Moderna era tollerato, immunogenico, ha protetto gli animali vaccinati a livelli di dosaggio di 1 mcg/dose in topi e criceti e 30 mcg/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.

### *Stabilità dopo l'apertura*

La stabilità chimico-fisica durante l'uso è stata dimostrata per 6 ore a una temperatura compresa tra 2 °C e 25 °C dopo la prima perforazione. Per ragioni microbiologiche, il preparato pronto all'uso deve essere utilizzato immediatamente. Se il vaccino non è usato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione durante l'utilizzo sono responsabilità dell'utilizzatore.

### *Precauzioni particolari per la conservazione*

Conservare in congelatore (a temperature tra -25 °C e -15 °C).

Non conservare in ghiaccio secco o a temperature inferiori a -40 °C.

Il COVID-19 Vaccine Moderna può essere conservato in frigorifero a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per un massimo di 30 giorni se non perforato dall'ago.

Il tempo totale di conservazione di un flaconcino non aperto dopo che è stato tolto dal congelatore non deve superare le 12 ore a una temperatura compresa tra 8 °C e 25 °C.

Non ricongelare.

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

Tenere fuori dalla portata dei bambini.

### *Indicazioni per la manipolazione*

I flaconcini di COVID-19 Vaccine Moderna sono per uso multiplo. 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.

Il COVID-19 Vaccine Moderna è una dispersione di colore da bianco a biancastro. Può contenere particelle di colore bianco o traslucido correlate al prodotto. Ispezionare visivamente i flaconcini di COVID-19 Vaccine Moderna 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 da 0,5 ml 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. 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, il prodotto deve essere usato immediatamente e deve essere smaltito dopo 6 ore. Non ricongelare.

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

### **Numero dell'omologazione**

**68267** (Swissmedic)

### **Confezioni**

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

Il COVID-19 Vaccine Moderna 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 in plastica rimovibile con sigillo in alluminio.

### **Titolare dell'omologazione**

Moderna Switzerland GmbH, Basilea

### **Stato dell'informazione**

Gennaio 2021