

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nuvaxovid XBB.1.5 dispersione per preparazione iniettabile
Vaccino anti-COVID-19 (ricombinante, adiuvato)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Flaconcini multidose contenenti 5 dosi da 0,5 mL per flaconcino (vedere paragrafo 6.5).

Una dose (0,5 mL) contiene 5 microgrammi della proteina *spike** di SARS-CoV-2 (Omicron XBB.1.5) con adiuvante Matrix-M.

L'adiuvante Matrix-M contiene per ogni dose da 0,5 mL: frazione A (42,5 microgrammi) e frazione C (7,5 microgrammi) di estratto di *Quillaja saponaria* Molina.

*Prodotta mediante tecnologia del DNA ricombinante con sistema di espressione di baculovirus in una linea cellulare di insetto derivata da cellule Sf9 della specie *Spodoptera frugiperda*.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Dispersione per preparazione iniettabile (iniezione).

Dispersione da incolore a leggermente gialla, da limpida a leggermente opalescente (pH 7,2).

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Nuvaxovid XBB.1.5 è indicato per l'immunizzazione attiva per la prevenzione di COVID-19, malattia causata dal virus SARS-CoV-2, in soggetti di età pari o superiore a 12 anni.

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Nuvaxovid XBB.1.5 viene somministrato per via intramuscolare in dose singola (0,5 mL) a soggetti di età pari o superiore a 12 anni, indipendentemente dal precedente stato vaccinale.

Nei soggetti che sono stati precedentemente vaccinati con un vaccino anti-COVID-19, Nuvaxovid XBB.1.5 deve essere somministrato almeno 3 mesi dopo la dose più recente di un vaccino anti-COVID-19.

Soggetti immunocompromessi

Dosi aggiuntive possono essere somministrate a soggetti gravemente immunocompromessi in conformità con le raccomandazioni nazionali (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Nuvaxovid XBB.1.5 nei bambini di età inferiore a 12 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Popolazione anziana

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei soggetti anziani di età pari o superiore a 65 anni.

Modo di somministrazione

Nuvaxovid XBB.1.5 viene somministrato esclusivamente mediante iniezione intramuscolare, preferibilmente nel muscolo deltoide del braccio.

Non iniettare il vaccino per via intravascolare, sottocutanea o intradermica.

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

Per le precauzioni da adottare prima della somministrazione del vaccino, vedere paragrafo 4.4.

Per le istruzioni sulla manipolazione e lo smaltimento del vaccino, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Raccomandazioni generali

Ipersensibilità e anafilassi

Sono stati segnalati eventi di anafilassi con Nuvaxovid. In caso di reazione anafilattica a seguito della somministrazione del vaccino devono essere sempre prontamente disponibili un trattamento e una supervisione medica adeguati.

Dopo la vaccinazione si raccomanda un attento monitoraggio per almeno 15 minuti. A coloro che hanno manifestato anafilassi a una precedente dose di Nuvaxovid non deve essere somministrata un'ulteriore dose del vaccino.

Miocardite e pericardite

A seguito della vaccinazione con Nuvaxovid si riscontra un aumento del rischio di miocardite e pericardite. Queste condizioni possono svilupparsi a distanza di pochi giorni dalla vaccinazione e si sono manifestate principalmente entro 14 giorni (vedere paragrafo 4.8).

I dati disponibili suggeriscono che il decorso della miocardite e della pericardite a seguito della vaccinazione non è diverso da quello della miocardite e della pericardite in generale.

Gli operatori sanitari devono prestare attenzione ai segni e ai sintomi di miocardite e pericardite. Ai vaccinati (compresi i genitori o le persone che prestano assistenza) deve essere indicato di rivolgersi

immediatamente a un medico se sviluppano sintomi indicativi di miocardite o pericardite come dolore toracico (acuto e persistente), respiro affannoso o palpitazioni a seguito della vaccinazione.

Gli operatori sanitari devono consultare le linee guida e/o degli specialisti per la diagnosi e il trattamento di questa condizione.

Reazioni correlate all'ansia

Reazioni correlate all'ansia, tra cui reazioni vasovagali (sincope), iperventilazione o reazioni dovute allo stress, possono verificarsi in associazione alla vaccinazione come risposta psicogena all'iniezione con ago. È importante che vengano adottate precauzioni per evitare lesioni da svenimento.

Malattia concomitante

La vaccinazione deve essere rimandata nei soggetti affetti da malattia febbrile acuta severa o da infezione acuta. La presenza di un'infezione lieve e/o di febbre di lieve entità non deve comportare il rinvio della vaccinazione.

Trombocitopenia e disturbi della coagulazione

Come per le altre iniezioni intramuscolari, il vaccino deve essere somministrato con cautela nei soggetti in terapia anticoagulante o che presentano trombocitopenia o disturbi della coagulazione (come l'emofilia), poiché, a seguito di una somministrazione per via intramuscolare, in questi soggetti possono verificarsi eventi di sanguinamento o lividura.

Soggetti immunocompromessi

L'efficacia, la sicurezza e l'immunogenicità del vaccino sono state valutate in un numero limitato di soggetti immunocompromessi. L'efficacia di Nuvaxovid XBB.1.5 potrebbe essere inferiore nei soggetti immunodepressi.

Durata della protezione

La durata della protezione offerta dal vaccino non è nota, in quanto ancora in via di determinazione nelle sperimentazioni cliniche in corso.

Limitazioni dell'efficacia del vaccino

La protezione potrebbe non essere completa fino a 7 giorni dopo la somministrazione della seconda dose. Come per tutti i vaccini, la vaccinazione con Nuvaxovid XBB.1.5 potrebbe non proteggere tutti i soggetti vaccinati.

Eccipienti

Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, cioè essenzialmente “senza sodio”.

Potassio

Questo medicinale contiene potassio, meno di 1 mmol (39 mg) per dose, cioè essenzialmente “senza potassio”.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

La co-somministrazione di Nuvaxovid (ceppo originale di Wuhan) con vaccini antinfluenzali inattivati è stata valutata in un numero limitato di partecipanti a un sottostudio esplorativo di una sperimentazione clinica (vedere paragrafo 4.8 e paragrafo 5.1).

La risposta anticorpale a SARS-CoV-2 è stata inferiore quando Nuvaxovid è stato somministrato in concomitanza con un vaccino antinfluenzale inattivato. La rilevanza clinica di questo dato non è nota.

La somministrazione concomitante di Nuvaxovid XBB.1.5 con altri vaccini non è stata studiata.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di Nuvaxovid in donne in gravidanza sono limitati. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti su gravidanza, sviluppo embrio-fetale, parto o sviluppo postnatale (vedere paragrafo 5.3).

La somministrazione di Nuvaxovid XBB.1.5 in gravidanza deve essere considerata solo quando i potenziali benefici superano i potenziali rischi per la madre e per il feto.

Allattamento

Non è noto se Nuvaxovid XBB.1.5 sia escreto nel latte materno umano.

Non si ritiene che Nuvaxovid XBB.1.5 possa causare effetti su neonati/lattanti, dal momento che l'esposizione sistemica a Nuvaxovid XBB.1.5 di donne che allattano è trascurabile.

Fertilità

Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Nuvaxovid XBB.1.5 non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Tuttavia, alcuni degli effetti menzionati al paragrafo 4.8 possono condizionare in modo temporaneo la capacità di guidare veicoli o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Nuvaxovid (ceppo originale di Wuhan)

Riassunto del profilo di sicurezza dopo il ciclo di vaccinazione primaria

Partecipanti di età pari o superiore a 18 anni

La sicurezza di Nuvaxovid è stata valutata in un'analisi *ad interim* dei dati aggregati di 5 sperimentazioni cliniche attualmente condotte in Australia, Sudafrica, Regno Unito, Stati Uniti e Messico. Al momento dell'analisi, un totale di 49 950 partecipanti di età pari o superiore a 18 anni aveva ricevuto almeno una dose del ciclo di vaccinazione primaria a due dosi di Nuvaxovid (n=30 058) o di placebo (n=19 892). Al momento della vaccinazione, l'età mediana era di 48 anni (range 18-95 anni). La durata mediana del follow-up è stata di 70 giorni dopo la seconda dose e 32 993 partecipanti (66%) avevano superato i 2 mesi di follow-up dopo la seconda dose.

In base ai dati aggregati sulla reattogenicità, relativi a partecipanti di età pari o superiore a 18 anni arruolati nei due studi di Fase III che avevano ricevuto una dose qualsiasi di Nuvaxovid (n=20 055) o di placebo (n=10 561), le reazioni avverse più frequenti sono state: dolorabilità in sede di iniezione (75%), dolore in sede di iniezione (62%), stanchezza (53%), mialgia (51%), cefalea (50%), malessere (41%), artralgia (24%) e nausea o vomito (15%). Le reazioni avverse sono state generalmente di severità da lieve a moderata, con una durata mediana inferiore o uguale a 2 giorni per gli eventi localizzati, e inferiore o uguale a 1 giorno per gli eventi sistemici dopo la vaccinazione.

Complessivamente, è stata osservata un'incidenza più elevata di reazioni avverse nei gruppi di soggetti più giovani: l'incidenza di dolorabilità in sede di iniezione, dolore in sede di iniezione, stanchezza, mialgia, cefalea, malessere, artralgia e nausea o vomito è stata maggiore tra gli adulti di età compresa tra 18 e meno di 65 anni rispetto ai soggetti di età pari o superiore a 65 anni.

Reazioni avverse di tipo locale e sistemico sono state segnalate con maggiore frequenza dopo la seconda dose rispetto alla prima.

Ai 431 partecipanti arruolati in un sottostudio esplorativo di Fase III (2019nCoV-302) sono stati somministrati nel muscolo deltoide del braccio controlaterale vaccini inattivati antinfluenzali stagionali autorizzati in concomitanza il giorno stesso della prima dose di Nuvaxovid (n=217) o di placebo (n=214). La frequenza delle reazioni avverse locali e sistemiche nella popolazione del sottostudio con il vaccino antinfluenzale è stata più elevata rispetto alla popolazione dello studio principale dopo la prima dose, sia tra i vaccinati con Nuvaxovid sia tra coloro che avevano ricevuto il placebo.

Adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni

La sicurezza di Nuvaxovid negli adolescenti è stata valutata in un'analisi *ad interim* della parte di estensione pediatrica di uno studio in corso multicentrico di Fase III, randomizzato, con osservatore in cieco, controllato con placebo (Studio 2019nCoV-301). Sono stati raccolti dati sulla sicurezza relativi a 2 232 partecipanti statunitensi di età compresa tra 12 e 17 anni, con e senza evidenza di precedente infezione da SARS CoV-2, che hanno ricevuto almeno una dose di Nuvaxovid (n=1 487) o placebo (n=745). Le caratteristiche demografiche erano simili tra i partecipanti che avevano ricevuto Nuvaxovid e coloro che avevano ricevuto il placebo.

Le reazioni avverse più frequenti sono state dolorabilità in sede di iniezione (71%), dolore in sede di iniezione (67%), cefalea (63%), mialgia (57%), stanchezza (54%), malessere (43%), nausea o vomito (23%), artralgia (19%) e piressia (17%). La febbre è stata osservata più frequentemente negli adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni rispetto agli adulti, con una frequenza che è risultata molto comune negli adolescenti dopo la seconda dose. Le reazioni avverse sono state generalmente di severità da lieve a moderata, con una durata mediana inferiore o uguale a 2 giorni per gli eventi localizzati e inferiore o uguale a 1 giorno per gli eventi sistemici dopo la vaccinazione.

Riassunto del profilo di sicurezza dopo la dose di richiamo

Partecipanti di età pari o superiore a 18 anni

In uno studio indipendente (Studio CoV-BOOST, EudraCT 2021-002175-19) che ha valutato l'uso di una dose di richiamo di Nuvaxovid in soggetti che avevano completato la vaccinazione primaria con un vaccino anti-COVID-19 autorizzato a mRNA o a vettore adenovirale, non sono stati identificati nuovi problemi di sicurezza.

La sicurezza e l'immunogenicità di una dose di richiamo di Nuvaxovid sono state valutate in uno studio clinico in corso di Fase III, multicentrico, randomizzato, con osservatore in cieco, controllato con placebo (Studio 2019nCoV-301). Un totale di 12 777 partecipanti ha ricevuto una dose di richiamo del vaccino almeno 6 mesi dopo il ciclo di vaccinazione primaria a due dosi (mediana di 11 mesi tra il completamento del ciclo di vaccinazione primaria e la dose di richiamo). Dei 12 777 partecipanti che hanno ricevuto una dose di richiamo, 39 partecipanti non hanno ricevuto Nuvaxovid per tutte le tre dosi. Le analisi di sicurezza comprendevano una valutazione delle reazioni avverse sollecitate locali e sistemiche entro 7 giorni dalla dose di richiamo per i partecipanti che hanno completato il diario elettronico (n=10 137).

Le reazioni avverse sollecitate più frequenti sono state dolorabilità in sede di iniezione (73%), dolore in sede di iniezione (61%), stanchezza (52%), dolore muscolare (51%), cefalea (45%), malessere (40%) e dolore articolare (26%).

Adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni

La sicurezza di una dose di richiamo di Nuvaxovid è stata valutata in un'analisi ad interim di uno studio clinico in corso di Fase III (Studio 2019nCoV-301). Un totale di 1 499 partecipanti ha ricevuto una dose di richiamo circa 9 mesi dopo aver ricevuto la Dose 2 del ciclo di vaccinazione primaria. Un sottogruppo di 220 partecipanti che ha ricevuto la dose di richiamo è stato valutato per reazioni avverse sollecitate entro 7 giorni dalla dose di richiamo (serie di analisi di sicurezza ad hoc della dose di richiamo). Tra questi, 190 hanno completato il diario elettronico.

Frequenza e grado delle reazioni avverse sollecitate sono stati maggiori negli adolescenti rispetto agli adulti. Le reazioni avverse sollecitate più frequenti sono state dolorabilità in sede di iniezione (72%), cefalea (68%), stanchezza (66%), dolore in sede di iniezione (64%), dolore muscolare (62%), malessere (47%) e nausea/vomito (26%), con una durata mediana di 1-2 giorni dopo la vaccinazione. Non sono stati identificati nuovi problemi di sicurezza tra i partecipanti dal momento della somministrazione della dose di richiamo fino a 28 giorni dopo la somministrazione.

Nuvaxovid XBB.1.5 (Nuvaxovid adattato a Omicron)

La sicurezza di Nuvaxovid XBB.1.5 si deduce dai dati di sicurezza del vaccino Nuvaxovid (ceppo originale di Wuhan) e dai dati di sicurezza del vaccino adattato Omicron BA.5.

Una dose di richiamo dei vaccini monovalenti Omicron BA.5 e bivalenti originale/Omicron BA.5 di Nuvaxovid è stata valutata in uno studio di fase 3 in corso su partecipanti di età pari o superiore a 18 anni (2019nCoV-311 Parte 2). In questo studio, 251 partecipanti hanno ricevuto una dose di richiamo di Nuvaxovid (ceppo originale di Wuhan), 254 hanno ricevuto una dose di richiamo monovalente di Omicron BA.5 e 259 partecipanti hanno ricevuto una dose di richiamo bivalente di Nuvaxovid originale/Omicron BA.5. Il tempo mediano di follow-up dalla vaccinazione di richiamo iniziale è stato di 48 giorni fino alla data di cutoff dei dati del 31 maggio 2023.

Il profilo di sicurezza complessivo per le dosi di richiamo di Nuvaxovid monovalente Omicron BA.5 era simile a quello osservato dopo la dose di richiamo di Nuvaxovid (ceppo originale di Wuhan). Le reazioni avverse più frequenti sono state dolorabilità in sede di iniezione (>50%), dolore in sede di iniezione (>30%), stanchezza (>30%), cefalea (>20%), mialgia (>20%) e malessere (>10%). Non sono state identificate nuove reazioni avverse per le dosi di richiamo di Nuvaxovid monovalente Omicron BA.5. Nella Parte 2 dello studio 2019nCoV-311 la frequenza degli eventi di reattogenicità locali e sistemici è stata maggiore nelle donne rispetto agli uomini, per tutti i costrutti vaccinali che sono stati testati.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse osservate durante gli studi clinici sono elencate di seguito secondo le seguenti categorie di 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).

In ciascun gruppo di frequenze, le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente.

Tabella 1. Reazioni avverse negli studi clinici con Nuvaxovid e nell'esperienza post-autorizzazione in soggetti di età pari o superiore a 12 anni

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Molto comune (≥ 1/10)	Comune (≥ 1/100, < 1/10)	Non comune (≥ 1/1 000, < 1/100)	Raro (da ≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Patologie del sistema emolinfopoietico			Linfoadenopatia		
Disturbi del sistema immunitario					Anafilassi
Patologie del sistema nervoso	Cefalea				Parestesia Ipoestesia
Patologie cardiache					Miocardite Pericardite
Patologie vascolari			Ipertensione ^d		
Patologie gastrointestinali	Nausea o vomito ^a				
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			Eruzione cutanea Eritema Prurito Orticaria		
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Mialgia ^a Artralgia ^a				
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Dolorabilità in sede di iniezione ^a Dolore in sede di iniezione ^a Stanchezza ^a Malessere ^{a,b}	Arrossamento in sede di iniezione ^{a,c} Tumefazione in sede di iniezione ^a Piressia ^c Dolore a un arto	Prurito in sede di iniezione Brividi	Calore in sede di iniezione	

a Questi eventi sono stati osservati con una frequenza maggiore dopo la seconda dose.

b In questo termine sono stati inclusi anche eventi segnalati come malattia simil-influenzale

c Questo termine comprende sia l'arrossamento in sede di iniezione sia l'eritema in sede di iniezione (comune).

d Non sono stati segnalati casi di ipertensione negli adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni dello studio clinico.

e La piressia è stata osservata più frequentemente negli adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni rispetto agli adulti, con una frequenza che è risultata molto comune negli adolescenti dopo la seconda dose.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Nel corso di tutte le sperimentazioni cliniche, dopo il vaccino è stato osservato un aumento dell'incidenza di ipertensione (n=46; 1,0%) rispetto al placebo (n=22; 0,6%) tra gli adulti più anziani nei 3 giorni successivi alla vaccinazione.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il

sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#), includendo il numero di lotto, se disponibile.

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati segnalati casi di sovradosaggio. In caso di sovradosaggio, si raccomandano il monitoraggio delle funzioni vitali e l'eventuale trattamento sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: vaccino, subunità proteica, codice ATC: J07BN04

Meccanismo d'azione

Nuvaxovid XBB.1.5 è composto dalla proteina *spike* (S) ricombinante di SARS-CoV-2 Omicron XBB.1.5 purificata a lunghezza completa e stabilizzata nella conformazione di pre-fusione. L'aggiunta dell'adiuvante Matrix-M, a base di saponina, facilita l'attivazione delle cellule del sistema immunitario innato, potenziando il grado della risposta immunitaria specifica contro la proteina S. I due componenti del vaccino inducono le risposte immunitarie dei linfociti B e dei linfociti T contro la proteina S, inclusi gli anticorpi neutralizzanti, che possono contribuire alla protezione contro COVID-19.

Nuvaxovid XBB.1.5 (Nuvaxovid adattato a Omicron)

L'efficacia di Nuvaxovid XBB.1.5 si deduce dai dati di efficacia del vaccino Nuvaxovid (ceppo originale di Wuhan) e dai dati di immunogenicità del vaccino adattato del ceppo Omicron BA.5.

Nello studio 2019nCoV-311 Parte 2, un totale di 694 partecipanti di età pari o superiore a 18 anni, che sono stati valutati per l'immunogenicità e avevano precedentemente ricevuto 3 o più dosi del vaccino Pfizer-BioNTech COVID-19 o del vaccino Moderna COVID-19, hanno ricevuto 1 dei seguenti vaccini come dose di richiamo: Nuvaxovid (ceppo originale di Wuhan), vaccino monovalente Nuvaxovid (Omicron BA.5) o vaccino bivalente Nuvaxovid (originale/Omicron BA.5). Le dosi di richiamo sono state somministrate rispettivamente a una mediana di 11-13 mesi dopo l'ultima vaccinazione. I GMR e i tassi di risposta sierologica sono stati valutati 1 mese dopo la vaccinazione.

L'obiettivo primario dello studio era dimostrare la superiorità rispetto al livello del titolo anticorpale neutralizzante lo pseudovirus (ID₅₀) e la non inferiorità rispetto al tasso di sieroriposta della risposta immunitaria anti-Omicron BA.5 indotta da una dose del vaccino bivalente Nuvaxovid (originale/Omicron BA.5) relativamente alla risposta suscitata da una dose di Nuvaxovid (ceppo originale di Wuhan) e valutare la non inferiorità rispetto al livello di ID₅₀ per il ceppo SAR-CoV-2 originale per il vaccino bivalente Nuvaxovid (originale/Omicron BA.5) rispetto a Nuvaxovid (ceppo originale di Wuhan).

È stata dimostrata la superiorità dell'anti-Omicron BA.5 ID₅₀ per il vaccino bivalente Nuvaxovid (originale/Omicron BA.5) rispetto a Nuvaxovid (ceppo originale di Wuhan), poiché il limite inferiore dell'intervallo di confidenza (IC) al 95% a due code per GMR era >1. La non inferiorità dell'anti-originale ID₅₀ per il vaccino bivalente Nuvaxovid (originale/Omicron BA.5) rispetto a Nuvaxovid (ceppo originale di Wuhan) è stata soddisfatta, poiché il limite inferiore dell'IC al 95% a due code per GMR era >0,67.

La non inferiorità del tasso di risposta sierologica alla variante Omicron BA.5 per il vaccino bivalente Nuvaxovid (originale/Omicron BA.5) rispetto a Nuvaxovid (ceppo originale di Wuhan) è stata soddisfatta poiché il limite inferiore dell'IC al 95% a due code per la differenza nelle percentuali di partecipanti con risposta sierologica è stata >-5%. Per maggiori dettagli, vedere la Tabella 2.

Le analisi esplorative di immunogenicità hanno incluso una valutazione del rapporto ID₅₀ GMT e della differenza nei tassi di sierorisposta per il vaccino monovalente Nuvaxovid Omicron BA.5 rispetto a Nuvaxovid (ceppo originale di Wuhan). Il rapporto GMT successivo alla dose di richiamo con il vaccino monovalente Nuvaxovid Omicron BA.5 rispetto alla dose di richiamo di Nuvaxovid (ceppo originale di Wuhan) è stato di 2,5 (IC al 95% a due code: 2,10, 2,94). La differenza nei tassi di risposta sierologica tra la dose di richiamo con il vaccino monovalente Nuvaxovid Omicron BA.5 e la dose di richiamo con Nuvaxovid (ceppo originale di Wuhan) è stata del 33,2% (IC a due code al 95%: 25,4%, 40,7%). Sebbene non siano state valutate formalmente, queste risposte avrebbero soddisfatto i tre criteri di successo dello studio.

Tabella 2: Titoli anticorpali neutralizzanti lo pseudovirus Omicron BA.5 e Wuhan (ID₅₀) e tassi di risposta sierologica dopo la vaccinazione di richiamo con vaccino monovalente BA.5 di Nuvaxovid, Nuvaxovid (ceppo originale di Wuhan) e Nuvaxovid bivalente originale/Omicron BA. 5 – Sottinsieme del test di neutralizzazione degli pseudovirus PP; Studio 2019nCoV-311 Parte 2

Parametri	Partecipanti ≥18 anni					
	Nuvaxovid monovalente Omicron BA.5	Nuvaxovid (ceppo originale di Wuhan)	Nuvaxovid bivalente originale/Omicron BA.5	Bivalente vs. originale, soddisfacimento del test di ipotesi	Monovalente Omicron BA.5 vs. originale	Monovalente Omicron BA.5 vs. bivalente
Neutralizzazione degli pseudovirus di Omicron BA.5						
Basale¹						
n1	236	227	231			
GMT (ID ₅₀)	348,4	326,6	293,3			
IC 95% ²	283,9, 427,6	260,0, 410,4	237,3, 362,6			
Giorno 28						
n1	235	227	231	GMTR, LB di IC al 95% >1,0 criterio di superiorità		
GMT aggiustato ³	1 279,1	515,1	1 017,8	2,0 SÌ	2,5 NT	1,3 NT
IC 95% ²	1 119,7, 1 461,1	450,4, 589,0	891,0, 1 162,6	1,69, 2,33	2,10, 2,94	1,06, 1,50
GMFR riferito al Giorno 0	4,4	1,8	3,6			
IC 95% ²	3,8, 5,1	1,6, 2,0	3,2, 4,2	Differenza nel SRR ⁶ LB dell'IC 95% >-5% criterio di non inferiorità		
Aumento del SRR ≥ 4 volte, ⁴ n3/n2 (%)	107/235 (45,5)	28/227 (12,3)	92/231 (39,8)	27,5 SÌ	33,2 NT	5,7 NT
IC 95% ⁵	39,0, 52,1	8,4, 17,3	33,5, 46,5	19,8, 35,0	25,4, 40,7	-3,3, 14,6
Neutralizzazione dello pseudovirus ancestrale (Wuhan)						
Basale¹						
n1	236	227	230			
GMT (ID ₅₀)	1 355,4	1 259,7	1 222,1			
IC 95% ²	1 141,7, 1 609,2	1 044,1, 1 519,8	1 024,5, 1 457,9			
Giorno 28						
n1	236	227	231	GMTR LB di IC al 95% >0,67 criterio di non inferiorità		
GMT aggiustato ³	2 010,2	2 205,6	2 211,1	1,0 SÌ	0,9	0,9
IC 95% ²	1 766,6, 2 310,1	1 926,4, 2 525,1	1 932,9, 2 529,3	0,84, 1,20	0,78, 1,08	0,77, 1,09
GMFR riferito al giorno 0	1,6	1,9	1,9			
IC 95% ²	1,4, 1,9	1,6, 2,1	1,6, 2,2	Differenza nel SRR ⁶		

Aumento del SRR ≥ 4 volte, ⁴ n3/n2 (%)	53/236 (22,5)	52/227 (22,9)	54/230 (23,5)	0,6	-0,4	-1,0
IC 95% ⁵	17,3, 28,3	17,6, 28,9	18,2, 29,5	-7,2, 8,3	-8,1, 7,2	-8,7, 6,6

Abbreviazioni: IC = intervallo di confidenza; GMFR = aumento della media geometrica; GMT = media geometrica dei titoli anticorpali; GMTR = rapporto della media geometrica dei titoli anticorpali; ID₅₀ = diluizione inibitoria al 50%; LB = limite inferiore; LLOQ = limite inferiore di quantificazione; n1 = numero di partecipanti al set di analisi PP-IMM specifico per il test impostato all'interno di ciascuna visita con dati non mancanti; n2 = numero di partecipanti al set di analisi PP-IMM specifico per il test con dati non mancanti sia il Giorno 0 che il Giorno 28; n3 = numero di partecipanti che hanno riportato un aumento ≥ 4 volte con percentuali calcolate sulla base di n2 come denominatore; NT = non testato; PP-IMM = immunogenicità per protocollo; SRR = tasso di sierorispota.

¹ Il basale è stato definito come l'ultima valutazione non mancante prima della vaccinazione di richiamo.

² L'IC al 95% per GMT e GMFR è stato calcolato in base alla distribuzione t dei valori trasformati in logaritmo e, quindi trasformati nuovamente nella scala originale per la presentazione.

³ È stata eseguita un'ANCOVA con il gruppo vaccinale e la fascia di età (18-54, ≥ 55 anni) come effetti fissi e il valore basale (Giorno 0) come covariata, includendo tutti i gruppi vaccinali per stimare il GMT aggiustato per tutti i gruppi vaccinali. Ogni confronto a coppie includeva i dati di due gruppi solo per stimare il GMTR aggiustato tra i due gruppi di vaccini. La differenza media tra i gruppi vaccinali e i corrispondenti limiti dell'IC è stata quindi aumentata esponenzialmente per ottenere il rapporto GMT ID₅₀ e i corrispondenti IC al 95%.

⁴ L'SRR è stato definito come percentuale di partecipanti a ciascuna visita post-vaccinazione con un aumento del titolo ≥ 4 volte del livello ID₅₀ rispetto al basale se il valore basale è uguale o superiore al LLOQ o ≥ 4 volte il LLOQ se il valore basale è inferiore al LLOQ e calcolato in base a n2 come denominatore.

⁵ L'IC al 95% per l'SRR è stato calcolato utilizzando il metodo Clopper-Pearson.

⁶ L'IC al 95% per la differenza nell'SRR è stato calcolato in base al metodo di Miettinen e Nurminen.

Nuvaxovid (ceppo originale di Wuhan)

Efficacia clinica

Ciclo di vaccinazione primaria

L'efficacia clinica, la sicurezza e l'immunogenicità di Nuvaxovid sono state valutate in due studi cardine di Fase III controllati con placebo, lo Studio 1 (2019nCoV-301) condotto in Nord America e lo Studio 2 (2019nCoV-302) condotto nel Regno Unito, nonché in uno studio di Fase IIa/b, lo Studio 3 condotto in Sudafrica.

Studio 1 (2019nCoV-301)

Lo Studio 1 è uno studio in corso multicentrico di Fase III, randomizzato, con osservatore in cieco, controllato con placebo, con uno studio principale sugli adulti condotto su partecipanti di età pari o superiore a 18 anni negli Stati Uniti e in Messico e un'estensione pediatrica svolta in partecipanti di età compresa tra 12 e 17 anni negli Stati Uniti.

Partecipanti di età pari o superiore a 18 anni

Al momento dell'arruolamento nello studio principale sugli adulti, i partecipanti sono stati stratificati per fasce d'età (18-64 anni e ≥ 65 anni) e assegnati alla somministrazione di Nuvaxovid o placebo in rapporto di 2:1. Lo studio ha escluso i partecipanti immunocompromessi in modo significativo a causa di malattia da immunodeficienza; in chemioterapia per neoplasia in atto; in terapia immunosoppressiva cronica o che avevano ricevuto immunoglobuline oppure emoderivati nei 90 giorni precedenti; in stato di gravidanza o allattamento; o con pregressa diagnosi di COVID-19 confermata da esami di laboratorio. Sono stati inclusi partecipanti con comorbilità di base clinicamente stabili, oltre a partecipanti con infezione da HIV ben controllata.

L'arruolamento degli adulti si è concluso nel febbraio del 2021. I partecipanti saranno seguiti fino a 24 mesi dopo la somministrazione della seconda dose per le valutazioni di sicurezza e di efficacia contro COVID-19. Dopo l'acquisizione di dati sulla sicurezza sufficienti a sostenere la domanda di autorizzazione per uso di emergenza, i destinatari iniziali del placebo sono stati invitati a ricevere due iniezioni di Nuvaxovid a 21 giorni di distanza l'una dall'altra, mentre i destinatari iniziali di

Nuvaxovid sono stati invitati a ricevere due iniezioni di placebo a 21 giorni di distanza (“crossover in cieco”). A tutti i partecipanti è stata offerta la possibilità di continuare a essere seguiti nello studio.

La popolazione per l’analisi di efficacia primaria (indicata come serie di analisi di efficacia in base al protocollo [PP-EFF]), composta da 25 452 partecipanti che avevano ricevuto due dosi di Nuvaxovid (n=17 312) o placebo (n=8 140) (Dose 1 al Giorno 0; Dose 2 al Giorno 21, con mediana di 21 giorni [IQR 21-23], range 14-60), non ha presentato deviazioni dal protocollo che comportassero l’esclusione dallo studio, né evidenze di infezione da SARS-CoV-2 fino a 7 giorni dopo la seconda dose.

I dati demografici e le caratteristiche al basale tra i partecipanti che hanno ricevuto Nuvaxovid e coloro che hanno ricevuto il placebo erano equilibrati. Nella serie di analisi PP-EFF, l’età mediana dei partecipanti che hanno ricevuto Nuvaxovid era di 47 anni (range: 18-95 anni); l’88% (n=15 264) aveva un’età compresa tra 18 e 64 anni, mentre il 12% (n=2 048) aveva un’età pari o superiore a 65 anni; il 48% era di sesso femminile; il 94% proveniva dagli Stati Uniti e il 6% dal Messico; il 76% era bianco, l’11% nero o afro-americano, il 6% indiano d’America (compresi i nativi americani) o nativo dell’Alaska e il 4% era asiatico; il 22% era ispanico o latino. In 16 493 partecipanti (95%) era presente almeno una comorbilità preesistente o una caratteristica dello stile di vita associata a un aumento del rischio di COVID-19 in forma severa. Le comorbilità includevano: obesità (indice di massa corporea [IMC] ≥ 30 kg/m²); malattia polmonare cronica; diabete mellito di tipo 2; malattia cardiovascolare; malattia renale cronica; o infezione da virus dell’immunodeficienza umana (HIV). Altre caratteristiche ad alto rischio includevano un’età ≥ 65 anni (con o senza comorbilità) oppure un’età < 65 anni con comorbilità e/o condizioni di vita o di lavoro che prevedevano un’esposizione frequente nota a SARS-CoV-2 o ad ambienti densamente popolati.

I casi di COVID-19 sono stati confermati mediante reazione a catena della polimerasi (PCR) da un laboratorio centralizzato. L’efficacia del vaccino è riportata nella Tabella 3.

Tabella 3. Efficacia del vaccino nei confronti di COVID-19 confermata da test PCR con insorgenza a partire da 7 giorni dopo la seconda vaccinazione¹ - serie di analisi PP-EFF; studio 2019nCoV-301

Sottogruppo	Nuvaxovid			Placebo			% Efficacia del vaccino (IC al 95%)
	Partecipanti N	Casi di COVID-19 n (%) ²	Tasso di incidenza per anno per 1 000 persone ²	Partecipanti N	Casi di COVID-19 n (%) ³	Tasso di incidenza per anno per 1 000 persone ²	
Endpoint primario di efficacia							
Tutti i partecipanti	17 312	14 (0,1)	3,26	8 140	63 (0,8)	34,01	90,4% (82,9; 94,6) ^{3,4}

¹ Efficacia del vaccino (VE) valutata nei partecipanti senza deviazioni importanti dal protocollo, risultati sieronegativi (per SARS-CoV-2) al basale e attualmente senza infezione da SARS-CoV-2 confermata in laboratorio con insorgenza dei sintomi fino a 6 giorni dopo la seconda dose, e sottoposti al regime completo prescritto con il vaccino sperimentale.

² Tasso medio di incidenza della malattia per anno in 1 000 persone.

³ Dato basato sul modello lineare-logaritmico del tasso di incidenza di infezione da SARS-CoV-2 confermata da test PCR utilizzando la regressione di Poisson, con gruppo di trattamento e fasce d’età come effetti fissi e varianza di errore robusto, dove $VE = 100 \times (1 - \text{rischio relativo})$ (Zou 2004).

⁴ Criterio dell’endpoint primario di efficacia per il successo soddisfatto con un limite inferiore dell’intervallo di confidenza (LBCI) $> 30\%$ all’analisi di conferma primaria programmata.

L’efficacia del vaccino Nuvaxovid per la prevenzione dell’insorgenza di COVID-19 a partire da sette giorni dopo la Dose 2 è stata del 90,4% (IC al 95%, 82,9; 94,6). Nessun caso di COVID-19 in forma severa è stato segnalato tra i 17 312 partecipanti che hanno ricevuto Nuvaxovid, rispetto a 4 casi di COVID-19 in forma severa segnalati tra gli 8.140 destinatari del placebo nella serie di analisi PP-EFF.

Le analisi per sottogruppi dell’endpoint primario di efficacia hanno mostrato stime di efficacia sovrapponibili per i partecipanti di sesso maschile e femminile e per i gruppi etnici, nonché tra i

partecipanti con comorbidità mediche associate ad alto rischio di COVID-19 severa. Non sono state osservate differenze di rilievo nell'efficacia complessiva del vaccino tra i partecipanti a maggior rischio di COVID-19 severa, compresi coloro con 1 o più comorbidità che aumentano il rischio di COVID-19 severa (ad es., IMC \geq 30 kg/m², malattia polmonare cronica, diabete mellito di tipo 2, malattia cardiovascolare e malattia renale cronica).

I risultati di efficacia rispecchiano l'arruolamento che si è svolto nel periodo in cui, nei due paesi (USA e Messico) in cui è stato condotto lo studio, circolavano prevalentemente ceppi classificati come varianti di preoccupazione o varianti di interesse. Il sequenziamento dei dati è stato disponibile per 61 dei 77 casi di endpoint (79%). Di questi, 48 su 61 (79%) sono stati identificati come varianti di preoccupazione o varianti di interesse. Le varianti di preoccupazione più comuni identificate sono state Alfa con 31/61 casi (51%), Beta (2/61, 4%) e Gamma (2/61, 4%), mentre le varianti di interesse più comuni sono state Iota con 8/61 casi (13%) ed Epsilon (3/61, 5%).

Efficacia negli adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni

La valutazione dell'efficacia e dell'immunogenicità di Nuvaxovid in partecipanti adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni si è svolta negli Stati Uniti nella parte di estensione pediatrica in corso dello studio multicentrico di Fase III, randomizzato, con osservatore in cieco, controllato con placebo 2019nCoV-301. Un totale di 1 799 partecipanti, assegnati in rapporto di 2:1 a ricevere due dosi di Nuvaxovid (n=1 205) o placebo (n=594) mediante iniezione intramuscolare a 21 giorni di distanza l'una dall'altra, costituiva la popolazione per valutare l'efficacia secondo un'analisi Per Protocollo. I partecipanti con conferma di infezione o pregressa infezione dovuta a SARS-CoV-2 al momento della randomizzazione non sono stati inclusi nell'analisi di efficacia primaria.

L'arruolamento degli adolescenti si è concluso nel giugno 2021. I partecipanti sono stati seguiti fino a 24 mesi dopo la somministrazione della seconda dose per le valutazioni di sicurezza, efficacia e immunogenicità contro COVID-19. Dopo un periodo di follow-up di sicurezza di 60 giorni, i destinatari adolescenti iniziali del placebo sono stati invitati a ricevere due iniezioni di Nuvaxovid a 21 giorni di distanza l'una dall'altra, mentre i destinatari iniziali di Nuvaxovid sono stati invitati a ricevere due iniezioni di placebo a 21 giorni di distanza l'una dall'altra ("crossover in cieco"). A tutti i partecipanti è stata offerta la possibilità di continuare a essere seguiti nello studio.

La COVID-19 è stata definita come primo episodio di COVID-19 confermata da test PCR lieve, moderata o severa, con almeno uno o più dei sintomi predefiniti in ciascuna categoria di severità. La COVID-19 lieve è stata definita come febbre, tosse di nuova insorgenza o almeno 2 o più sintomi ulteriori di COVID-19.

Ci sono stati 20 casi di COVID-19 sintomatica lieve confermata da test PCR (Nuvaxovid, n=6 [0,5%]; placebo, n=14 [2,4%]), con una conseguente stima puntuale dell'efficacia del 79,5% (IC al 95%: 46,8%, 92,1%).

Al momento di questa analisi, la variante di preoccupazione (VOC) Delta (lignaggi B.1.617.2 e AY) era la variante predominante presente negli Stati Uniti e rappresentava tutti i casi per i quali sono disponibili i dati di sequenziamento (11/20, 55%).

Immunogenicità negli adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni

Un'analisi della risposta anticorpale neutralizzante anti-SARS-CoV-2 14 giorni dopo la Dose 2 (Giorno 35) è stata condotta nei partecipanti adolescenti sieronegativi alla nucleoproteina (NP) anti-SARS-CoV-2 e PCR-negativi al basale. Le risposte anticorpali neutralizzanti sono state confrontate con quelle osservate nei partecipanti adulti sieronegativi/PCR-negativi di età compresa tra 18 e 25 anni dello studio principale sugli adulti (serie di analisi di immunogenicità in base al protocollo [PP-IMM]), come illustrato nella Tabella 4. La non-inferiorità richiedeva che fossero soddisfatti i tre criteri seguenti: limite inferiore dell'IC bilaterale al 95% per il rapporto della media geometrica dei titoli (GMT) (GMT 12-17 anni/GMT 18-25 anni) $>$ 0,67; stima puntuale del rapporto delle GMT \geq 0,82; e limite inferiore dell'IC bilaterale al 95% per la differenza dei tassi di sierconversione (SCR) (SCR 12-17 anni meno SCR 18-25 anni) $>$ -10%. Questi criteri di non-inferiorità sono stati soddisfatti.

Tabella 4: Rapporto corretto, complessivo e per gruppo di età, della media geometrica dei titoli anticorpali neutralizzanti dosati mediante test di microneutralizzazione per il virus SARS-CoV-2 S di tipo selvaggio al Giorno 35 (serie di analisi PP-IMM)¹

Test	Punto temporale	Estensione pediatrica (da 12 a 17 anni) N=390	Studio principale sugli adulti (da 18 a 25 anni) N=416	Da 12 a 17 anni rispetto a da 18 a 25 anni
		GMT IC al 95% ²	GMT IC al 95% ²	GMR IC al 95% ²
Microneutralizzazione (1/diluizione)	Giorno 35 (14 giorni dopo la Dose 2)	3859,6 (3422,8; 4352,1)	2633,6 (2388,6; 2903,6)	1,46 (1,25; 1,71) ³

Abbreviazioni: ANCOVA = analisi della covarianza; GMR = rapporto GMT, che è definito come il rapporto di 2 GMT per il confronto di 2 coorti di età; GMT = media geometrica dei titoli; IC = intervallo di confidenza; LLOQ = limite inferiore di quantificazione; MN = microneutralizzazione; N = numero di partecipanti nella serie di analisi PP-IMM specifica per il test in ciascuna parte dello studio con dati di risposta non mancanti a ciascuna visita; PP-IMM = immunogenicità in base al protocollo; SARS-CoV-2 = sindrome respiratoria acuta severa da coronavirus 2.

¹ La tabella include solamente i partecipanti nel gruppo di vaccino attivo.

² Per stimare il GMR, è stata eseguita un'ANCOVA con coorte di età come effetto principale e anticorpi neutralizzanti al test di MN al basale come covariata. I valori di risposta individuali registrati al di sotto dell'LLOQ sono stati impostati a metà dell'LLOQ.

³ Rappresenta popolazioni (n1, n2) definite come:

n1 = numero di partecipanti nello studio principale sugli adulti (da 18 a 25 anni) con risultato degli anticorpi neutralizzanti non mancante

n2 = numero di partecipanti nell'estensione pediatrica (da 12 a 17 anni) con risultato degli anticorpi neutralizzanti non mancante

Studio 2 (2019nCoV-302)

Lo Studio 2 era uno studio multicentrico di Fase III, randomizzato, con osservatore in cieco, controllato con placebo, condotto su partecipanti di età compresa tra 18 e 84 anni nel Regno Unito. Al momento dell'arruolamento, i partecipanti sono stati stratificati per fasce d'età (18-64 anni; 65-84 anni) per ricevere Nuvaxovid o placebo. Lo studio ha escluso i partecipanti immunocompromessi in modo significativo a causa di malattia da immunodeficienza; diagnosi oncologica o in terapia oncologica; malattia/disturbo autoimmune; in terapia immunosoppressiva cronica o che avevano ricevuto immunoglobuline oppure emoderivati nei 90 giorni precedenti; disturbo emorragico o uso continuo di anticoagulanti; anamnesi di reazioni allergiche e/o anafilassi; stato di gravidanza; o pregressa diagnosi di COVID-19 confermata in laboratorio. Sono stati inclusi i partecipanti con una malattia clinicamente stabile, definita come malattia che non ha richiesto modifiche della terapia né ricovero ospedaliero per aggravamento delle condizioni di salute durante le 4 settimane prima dell'arruolamento. Non sono stati esclusi dall'arruolamento i partecipanti con infezione nota stabile da HIV, virus dell'epatite C (HCV) o virus dell'epatite B (HBV).

L'arruolamento si è concluso nel novembre del 2020. I partecipanti sono stati seguiti fino a 12 mesi dopo il ciclo di vaccinazione primaria per le valutazioni di sicurezza ed efficacia contro COVID-19.

La serie di analisi di efficacia primaria (PP-EFF) è stata condotta su 14 039 partecipanti che hanno ricevuto due dosi di Nuvaxovid (n=7 020) o placebo (n=7 019) (Dose 1 il Giorno 0; Dose 2 a una mediana di 21 giorni (IQR 21-23), range 16-45) e non hanno presentato deviazioni dal protocollo che comportassero l'esclusione dallo studio, né evidenze di infezione da SARS-CoV-2 fino a 7 giorni dopo la somministrazione della seconda dose (Tabella 5).

I dati demografici e le caratteristiche al basale tra i partecipanti che hanno ricevuto Nuvaxovid e i partecipanti che hanno ricevuto il placebo erano equilibrati. Nella serie di analisi PP-EFF, l'età mediana dei partecipanti che hanno ricevuto Nuvaxovid era di 56,0 anni (range: 18-84 anni); il 72%

(n=5 067) aveva un'età compresa tra 18 e 64 anni, mentre il 28% (n=1 953) aveva un'età compresa tra 65 e 84 anni; il 49% era di sesso femminile; il 94% era bianco; il 3% era asiatico; l'1% era costituito da più etnie, < 1% era nero o afro-americano; e < 1% era ispanico o latino; il 45% presentava almeno una comorbidità.

Tabella 5. Analisi di efficacia del vaccino nei confronti di COVID-19 confermata da test PCR con insorgenza almeno 7 giorni dopo la seconda vaccinazione - (popolazione PP-EFF) Studio 2 (2019nCoV-302)

Sottogruppo	Nuvaxovid (ceppo originale di Wuhan)			Placebo			% Efficacia del vaccino (IC al 95%)
	Partecipanti N	Casi di COVID-19 n (%)	Tasso di incidenza per anno per 1.000 persone ¹	Partecipanti N	Casi di COVID-19 n (%)	Tasso di incidenza per anno per 1.000 persone ¹	
Endpoint primario di efficacia							
Tutti i partecipanti	7 020	10 (0,1)	6,53	7 019	96 (1,4)	63,43	89,7 (80,2; 94,6) ^{2,3}
Analisi per sottogruppi dell'endpoint primario di efficacia							
Età da 18 a 64 anni	5 067	9 (0,2)	12,30	5 062	87 (1,7)	120,22	89,8 (79,7; 94,9)
Età da 65 a 84 anni	1 953	1 (0,10) ²	---	1 957	9 (0,9) ²	---	88,9 (20,2; 99,7) ⁴

¹ Tasso medio di incidenza della malattia per anno in 1 000 persone.

² Dato basato sul modello lineare-logaritmico di occorrenza utilizzando la regressione di Poisson con funzione legame logaritmica, gruppo di trattamento e stratificazioni (fasce d'età e regione aggregata) come effetti fissi e varianza di errore robusto [Zou 2004].

³ Soddisfatto il criterio dell'endpoint primario di efficacia per il successo con un limite inferiore dell'intervallo di confidenza (LBCI) > 30%; efficacia confermata all'analisi *ad interim*.

⁴ Dato basato sul modello di Clopper-Pearson (dato il numero esiguo di eventi), IC al 95% calcolati utilizzando il metodo binomiale esatto di Clopper-Pearson aggiustato per il tempo totale di sorveglianza.

Questi risultati rispecchiano l'arruolamento che si è svolto nel periodo in cui, nel Regno Unito, circolava la variante B.1.1.7 (Alfa). L'identificazione della variante Alfa si è basata sulla mancata rilevazione del gene S bersaglio al test PCR. I dati disponibili hanno riguardato 95 dei 106 casi di endpoint (90%). Di questi, 66 su 95 (69%) sono stati identificati come variante Alfa, mentre gli altri casi sono stati classificati come non-Alfa.

Nessun caso di COVID-19 severa è stato segnalato tra i 7 020 partecipanti che hanno ricevuto Nuvaxovid, rispetto ai 4 casi di COVID-19 severa segnalati tra i 7 019 partecipanti che hanno ricevuto il placebo nella serie di analisi PP-EFF.

Sottostudio sulla co-somministrazione di vaccini antinfluenzali stagionali autorizzati

Complessivamente 431 partecipanti sono stati vaccinati in concomitanza con vaccini antinfluenzali stagionali inattivati; 217 partecipanti del sottostudio hanno ricevuto Nuvaxovid e 214 hanno ricevuto il placebo. I dati demografici e le caratteristiche al basale tra i partecipanti che hanno ricevuto Nuvaxovid e i partecipanti che hanno ricevuto il placebo erano equilibrati. Nella serie di analisi di immunogenicità secondo il protocollo (PP-IMM), l'età mediana dei partecipanti che hanno ricevuto Nuvaxovid (n=191) era di 40 anni (range: 22-70 anni); il 93% (n=178) aveva un'età compresa tra 18 e 64 anni, mentre il 7% (n=13) aveva un'età compresa tra 65 e 84 anni; il 43% era di sesso femminile; il 75% era bianco; il 23% era multietnico o appartenente a minoranze etniche; e il 27% presentava almeno una comorbidità. La somministrazione concomitante non ha comportato una variazione delle risposte immunitarie al vaccino antinfluenzale, misurate dal saggio di emoagglutinoinibizione (HAI). È stata rilevata una riduzione del 30% della risposta anticorpale a Nuvaxovid, valutata da un saggio

IgG anti-*spike* con tassi di sieroconversione simili a quelli dei partecipanti che non avevano ricevuto in concomitanza un vaccino antinfluenzale (vedere paragrafo 4.5 e paragrafo 4.8).

Studio 3 (2019nCoV-501)

Lo Studio 3 era uno studio multicentrico di Fase IIa/b, randomizzato, con osservatore in cieco, controllato con placebo, condotto su partecipanti HIV-negativi di età compresa tra 18 e 84 anni e su soggetti che vivono con HIV (PLWH) di età compresa tra 18 e 64 anni in Sudafrica. I soggetti PLWH erano clinicamente stabili (senza infezioni opportunistiche), in terapia antiretrovirale stabile e altamente attiva e con una carica virale di HIV-1 < 1 000 copie/mL.

L'arruolamento si è concluso nel novembre del 2020.

La serie di analisi di efficacia primaria (PP-EFF) è stata condotta su 2 770 partecipanti che hanno ricevuto due dosi di Nuvaxovid (n=1 408) o placebo (n=1 362), (Dose 1 il Giorno 0; Dose 2 il Giorno 21), non hanno presentato deviazioni dal protocollo che comportassero l'esclusione dallo studio, né evidenze di infezione da SARS-CoV-2 fino a 7 giorni dopo la somministrazione della seconda dose.

I dati demografici e le caratteristiche al basale tra i partecipanti che hanno ricevuto Nuvaxovid e i partecipanti che hanno ricevuto il placebo erano equilibrati. Nella serie di analisi PP-EFF, l'età mediana dei partecipanti che hanno ricevuto Nuvaxovid era di 28 anni (range: 18-84 anni); il 40% era di sesso femminile; il 91% era nero/afro-americano; il 2% era bianco; il 3% era composto da più etnie; l'1% era asiatico; il 2% era ispanico o latino e il 5,5% era HIV-positivo.

In totale sono stati registrati 147 casi sintomatici lievi, moderati o severi di COVID-19 tra tutti i partecipanti adulti, sieronegativi (al SARS-CoV-2) al basale, per l'analisi completa (serie di analisi PP-EFF) dell'endpoint primario di efficacia, di cui 51 (3,62%) si riferivano a Nuvaxovid e 96 (7,05%) al placebo. L'efficacia vaccinale risultante di Nuvaxovid è stata del 48,6% (IC al 95%: 28,4; 63,1).

Questi risultati rispecchiano l'arruolamento che si è svolto nel periodo in cui, in Sudafrica, circolava la variante B.1.351 (Beta).

Dose di richiamo

Immunogenicità in partecipanti di età pari o superiore a 18 anni – dopo la dose di richiamo Studio 2019nCoV-101, Parte 2

La sicurezza e l'immunogenicità di una dose di richiamo di Nuvaxovid sono state valutate in uno studio clinico in corso di Fase II, randomizzato, con osservatore in cieco, controllato con placebo, che prevede la somministrazione di una singola dose di richiamo (Studio 2019nCoV-101, Parte 2) in partecipanti adulti sani di età compresa tra 18 e 84 anni, sieronegativi per SARS-CoV-2 al basale. Un totale di 254 partecipanti (serie di analisi completa) ha ricevuto due dosi di Nuvaxovid (0,5 mL, 5 microgrammi a distanza di 3 settimane) come ciclo di vaccinazione primaria. Un sottogruppo di 104 partecipanti ha ricevuto una dose di richiamo di Nuvaxovid circa 6 mesi dopo la Dose 2 del ciclo primario. Una singola dose di richiamo di Nuvaxovid ha prodotto un aumento di circa 96 volte dei livelli di anticorpi neutralizzanti, da un GMT di 63 prima del richiamo (Giorno 189) a un GMT di 6 023 dopo il richiamo (Giorno 217), e un aumento di circa 4,1 volte rispetto a un GMT di picco (14 giorni dopo la Dose 2) di 1.470.

Studio 2019nCoV-501

Nello Studio 3, uno studio di Fase IIa/b, randomizzato, con osservatore in cieco, controllato con placebo, la sicurezza e l'immunogenicità della dose di richiamo sono state valutate in partecipanti adulti sani, HIV-negativi, di età compresa tra 18 e 84 anni e in PLWH stabili dal punto di vista medico, di età compresa tra 18 e 64 anni che erano sieronegativi per SARS-CoV-2 al basale. Un totale di 1 173 partecipanti (serie di analisi PP-IMM) ha ricevuto una dose di richiamo di Nuvaxovid circa 6 mesi dopo il completamento della vaccinazione primaria con Nuvaxovid (Giorno 201). È stato dimostrato un aumento di circa 52 volte dei livelli di anticorpi neutralizzanti, da un GMT di 69 prima

del richiamo (Giorno 201) a un GMT di 3 600 dopo il richiamo (Giorno 236), e un aumento di circa 5,2 volte rispetto a un GMT di picco (14 giorni dopo la Dose 2) di 694.

La sicurezza e l'immunogenicità di vaccini anti-COVID-19 somministrati come dosi di richiamo dopo il completamento di un ciclo di vaccinazione primaria con un altro vaccino anti-COVID-19 autorizzato sono state valutate in uno studio indipendente nel Regno Unito.

La sperimentazione multicentrica indipendente, di Fase II, randomizzata, controllata, avviata dallo sperimentatore (CoV-BOOST, EudraCT 2021-002175-19) ha esaminato l'immunogenicità di un richiamo in adulti di età pari o superiore a 30 anni con anamnesi negativa per infezione da SARS-CoV-2 confermata da esami di laboratorio. Nuvaxovid è stato somministrato almeno 70 giorni dopo il completamento di un ciclo di vaccinazione primaria con ChAdOx1 nCov-19 (Oxford–AstraZeneca) o almeno 84 giorni dopo il completamento di un ciclo di vaccinazione primaria con BNT162b2 (Pfizer–BioNTech). I titoli degli anticorpi neutralizzanti misurati mediante test wild-type sono stati valutati 28 giorni dopo la dose di richiamo. Nel gruppo assegnato a ricevere Nuvaxovid, 115 partecipanti hanno ricevuto un ciclo primario a due dosi di ChAdOx1 nCov-19 e 114 partecipanti hanno ricevuto un ciclo primario a due dosi di BNT162b2 prima della somministrazione di una singola dose di richiamo (0,5 mL) di Nuvaxovid. Nuvaxovid (ceppo originale di Wuhan) ha dimostrato di indurre una risposta di richiamo a prescindere dal vaccino impiegato per la vaccinazione primaria.

Dose di richiamo negli adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni

L'efficacia delle dosi di richiamo di Nuvaxovid negli adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni viene dedotta dai dati raccolti per le dosi di richiamo del vaccino negli adulti degli studi 2019nCoV-101 e 2019nCoV-501, in quanto Nuvaxovid ha dimostrato di indurre una risposta immunitaria e un'efficacia comparabili dopo il ciclo di vaccinazione primaria negli adolescenti quanto negli adulti, e la capacità di potenziare la risposta immunitaria indotta dal vaccino è stata dimostrata negli adulti.

Popolazione anziana

Nuvaxovid è stato valutato in soggetti di età pari o superiore a 18 anni. L'efficacia di Nuvaxovid è risultata costante tra i soggetti anziani (≥ 65 anni) e i soggetti più giovani (18-64 anni) per il ciclo di vaccinazione primaria.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Nuvaxovid in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per la prevenzione di COVID19 (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non pertinente.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute, tolleranza locale e tossicità della riproduzione e dello sviluppo.

Genotossicità e cancerogenicità

Sono stati condotti studi di genotossicità *in vitro* sull'adiuvante Matrix-M. L'adiuvante si è dimostrato non genotossico. Non sono stati eseguiti studi di cancerogenicità. Non si prevede cancerogenicità.

Tossicità riproduttiva

Uno studio di tossicità riproduttiva e dello sviluppo è stato condotto su ratti femmina a cui sono state somministrate quattro dosi intramuscolari (due prima dell'accoppiamento; due durante la gestazione) di 5 microgrammi di proteina rS di SARS-CoV-2 (una quantità circa 200 volte superiore rispetto alla dose umana di 5 microgrammi su base adattata per peso), con 10 microgrammi di adiuvante Matrix-M (una quantità circa 40 volte superiore rispetto alla dose umana di 50 microgrammi su base adattata per peso). Non sono stati osservati effetti avversi correlati al vaccino su fertilità, gravidanza/allattamento, o sviluppo embrionale/fetale e della prole fino al 21° giorno post-natale.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Disodio idrogeno fosfato eptaidrato
Sodio diidrogeno fosfato monoidrato
Sodio cloruro
Polisorbato 80
Sodio idrossido (per l'aggiustamento del pH)
Acido cloridrico (per l'aggiustamento del pH)
Acqua per preparazioni iniettabili

Adiuvante (Matrix-M)

Colesterolo
Fosfatidilcolina (incluso α -tocoferolo tutto racemico)
Potassio diidrogeno fosfato
Potassio cloruro
Disodio idrogeno fosfato diidrato
Sodio cloruro
Acqua per preparazioni iniettabili

Per l'adiuvante: vedere anche paragrafo 2.

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

Flaconcino chiuso

12 mesi alla temperatura di 2 °C – 8 °C, protetto dalla luce.

Il flaconcino di Nuvaxovid XBB.1.5 chiuso si è dimostrato stabile fino a 12 ore a 25 °C. La temperatura di 25 °C non è la condizione di conservazione o spedizione raccomandata ma può orientare le decisioni per l'uso in caso di escursioni termiche temporanee durante i 12 mesi di conservazione a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C.

Flaconcino perforato

La stabilità chimica e fisica durante l'utilizzo è stata dimostrata per 12 ore a temperature comprese tra 2 °C e 8 °C o per 6 ore a temperatura ambiente (massimo 25 °C) dal momento della prima perforazione con l'ago alla somministrazione.

Dal punto di vista microbiologico, dopo la prima apertura (prima perforazione con l'ago), il vaccino deve essere utilizzato immediatamente. Nel caso in cui non venga utilizzato immediatamente, i tempi

e le condizioni di conservazione sono responsabilità dell'utente e non devono superare le 12 ore a temperature comprese tra 2 °C e 8 °C o per 6 ore a temperatura ambiente (massimo 25 °C).

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C).
Non congelare.

Tenere i flaconcini nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la prima apertura vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino multidose

Flaconcino da 5 dosi

2,5 mL di dispersione in un flaconcino (vetro di Tipo I) con tappo (gomma bromobutilica) e sigillo in alluminio con cappuccio a strappo di plastica blu.

Ogni flaconcino contiene 5 dosi da 0,5 mL

Confezione: 2 flaconcini multidose o 10 flaconcini multidose

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Istruzioni per la manipolazione e la somministrazione

Questo vaccino deve essere manipolato da un operatore sanitario con tecniche asettiche per garantire la sterilità di ciascuna dose.

Preparazione per l'uso

- Il vaccino viene fornito pronto per l'uso.
- Il flaconcino chiuso deve essere conservato a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C e tenuto nell'imballaggio esterno per proteggerlo dalla luce.
- Immediatamente prima dell'uso, estrarre il flaconcino di vaccino dalla scatola conservata in frigorifero.
- Registrare la data e l'ora di smaltimento sull'etichetta del flaconcino. Usare entro 12 ore dalla prima perforazione.

Ispezione del flaconcino

- Far roteare delicatamente il flaconcino multidose prima del prelievo di una dose e tra un prelievo e l'altro. Non agitare.
- Ogni flaconcino multidose contiene una dispersione da incolore a leggermente gialla, da limpida a leggermente opalescente, priva di particelle visibili.
- Prima della somministrazione, ispezionare visivamente il contenuto del flaconcino per escludere la presenza di particolato visibile e/o alterazioni del colore. In presenza di una di queste condizioni, non somministrare il vaccino.

Somministrazione del vaccino

- Ogni flaconcino contiene una quantità in eccesso per garantire il prelievo di un massimo di 5 dosi (flaconcino da 2,5 mL) da 0,5 mL ciascuna.
- Ogni dose da 0,5 mL viene aspirata in una siringa sterile attraverso un ago sterile per la somministrazione tramite iniezione intramuscolare, preferibilmente nel muscolo deltoide del braccio.
 - Il vaccino non deve essere miscelato nella stessa siringa con altri vaccini o medicinali.
 - Non accumulare il vaccino in eccesso da più flaconcini.

Conservazione dopo la prima perforazione con ago

- Conservare il flaconcino aperto a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per un massimo di 12 ore o a temperatura ambiente (massimo 25 °C) per un massimo di 6 ore dopo la prima perforazione (vedere paragrafo 6.3).

Eliminazione

- Eliminare il vaccino se non viene utilizzato entro 12 ore se conservato a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C o per 6 ore se conservato a temperatura ambiente dopo la prima perforazione del flaconcino (vedere paragrafo 6.3).

Smaltimento

- Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novavax CZ a.s.
Bohumil 138
Jevany, 28163
Repubblica ceca

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/21/1618/006 10 flaconcini multidose (5 dosi per flaconcino)
EU/1/21/1618/008 2 flaconcini multidose (5 dosi per flaconcino)

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 20 dicembre 2021
Data del rinnovo più recente: 03 ottobre 2022

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORI DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E
PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI
LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E
UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA
L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORI DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo dei produttori del principio attivo biologico

Serum Institute of India Pvt. Ltd.
S. No. 105-110, Manjari BK, Tal -Haveli, Pune-412307, Maharashtra, India

Novavax CZ a.s.
Bohumil 138, Jevany, 28163, Repubblica Ceca

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Novavax CZ a.s.
Bohumil 138, Jevany, 28163, Repubblica Ceca

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

- **Rilascio ufficiale dei lotti**

In conformità all'articolo 114 della Direttiva 2001/83/CE, il rilascio ufficiale dei lotti di fabbricazione deve essere effettuato da un laboratorio di Stato o da un laboratorio appositamente designato.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).