



Digitally
signed
by BELLI
PIERFRAN
CESCO
C:IT



I N C E R
I N S T I T U T E

Commissione Rischi ed Etica Sanitaria

Presidente : Prof. Pierfrancesco Belli

Premesso che

Le informazioni tecnico scientifiche di seguito elencate derivano dallo studio condotto dal Prof. Pierfrancesco Belli presidente della Commissione Rischi ed Etica Sanitaria di INCER Institute .

In base al Regolamento UE 2020/1043 sono stati prodotti, vengono distribuiti e somministrati vaccini genici sperimentali OGM con la progressiva obbligatoria estensione della pratica vaccinale a tutta la popolazione italiana.

Al contrario rispetto a quanto riportato nel paragrafo 22 dello stesso regolamento dove *“In particolare, a norma dell’articolo 5, paragrafo 1, della direttiva 2001/83/CE, uno Stato membro può, per rispondere ad esigenze speciali, escludere dall’ambito di applicazione di tale direttiva i medicinali forniti **per rispondere ad un ordine in buona fede non sollecitato**, elaborati conformemente alle prescrizioni di un operatore sanitario autorizzato e destinati ad un determinato paziente sotto la sua personale e diretta responsabilità.” (All.1).*

Considerato che

- A) Come evidenziato nelle schede tecniche, i sieri/vaccini anti COVID 19 che vengono somministrati in Italia **sono tuttora in fase di sperimentazione clinica** terminando la sperimentazione alla fine dell’anno 2022 per Moderna (All 2a) ed alla fine dell’anno 2023 per Pfizer (All.2b).
- B) Nelle schede tecniche dei sieri somministrati in Italia vengono elencate sostanze quali ALC-0159 , ALC -0315 e SM-102, rispetto alle quali le stesse case produttrici dichiarano che *“il prodotto è solo per ricerca. Non per uso diagnostico o terapeutico umano o veterinario”*. Inoltre, rispetto a tali sostanze non sono state condotte valutazioni sulla sicurezza chimica (Chemical Safety Assessment) , e si afferma che causano, tra gli altri, danni cardiaci, effetti tossici riproduttivi e teratogenici, danni epatici, danni neurologici, narcosi oltre a causare cancro (All.3 - All3a - All3b).
- C) La Direttiva 2001/20 CE (All.4) relativa alle sperimentazioni cliniche a cui fa riferimento il Regolamento UE 2020/1043 sopracitato al paragrafo 2 richiama la dichiarazione di Helsinki: *“ I principi di base generalmente accettati per l’esecuzione della sperimentazione clinica umana si fondano sulla protezione dei diritti dell’uomo e della dignità umana per quanto riguarda le applicazioni della biologia e della medicina, cui riferimento, ad esempio, la versione 1996 della dichiarazione di Helsinki. La tutela dei soggetti sottoposti a sperimentazione clinica è garantita da una **valutazione dei rischi basata sui risultati di sperimentazioni tossicologiche precedenti qualsiasi sperimentazione clinica, dal controllo dei comitati etici, dalle***

autorità competenti degli Stati Membri e dalle norme relative alla protezione dei dati personali”

- D) Nello stesso Reg. UE 2020/1043, all’art.3, vengono **disapplicati ben 28 articoli** relativi alle Direttive 2001/18 e 2009/41 che fanno riferimento alle procedure di controllo e notifica sui rischi OGM per la salute umana e per l’ambiente e relativo controllo della nocività del vaccino e dei suoi componenti. **Viene inoltre disapplicata la clausola di salvaguardia in virtù della quale uno Stato membro avrebbe potuto vietare l’uso e la commercializzazione di prodotti OGM in caso di valutazione di rischi inerenti la salute umana e l’ambiente.** La disapplicazione di questi 28 articoli rende inattendibili i successivi monitoraggi addizionali dei vaccini ad mRNA.

Preso atto che

- A) L’Istituto Superiore di Sanità nel Rapporto ISS COVID 19 n. 3/2021 del 18 febbraio 2021 dichiara che le attuali sperimentazioni sono le stesse praticate nei campi di concentramento nazisti denominati Human Challenge Studies che *“sono sperimentazioni cliniche nel cui disegno è previsto che i partecipanti, sani, vengano intenzionalmente contagiati con un organismo patogeno infettivo che può essere somministrato in diversi modi: in forma naturale , adattata o attenuata, con maggiore o minore patogenicità, o anche **geneticamente modificato** (WHO, 2016b)”*. In un documento più recente (2000) WHO *“... dichiara espressamente che l’esistenza di cure specifiche per la patologia procurata non è necessaria per l’accettabilità etica di questo tipo di studi”*. !!! (All.5)

Preso atto che

- B) Nei riassunti delle caratteristiche del prodotto dei sieri Comirnaty (Pfizer) e Moderna (All.2) pubblicate da AIFA si afferma che si tratta di *“Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale”* e che pertanto *“agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta”*.
- C) Nelle schede tecniche dei sieri Pfizer e Moderna sono descritti effetti avversi e controindicazioni alla somministrazione quali le reazioni allergiche ai vaccini od ai **loro componenti** per conseguenti danni gravi alla salute e che i test per verificare tali reazioni non sono stati routinariamente eseguiti.

Alla luce di quanto sopra premesso e considerato , si ritiene che il soggetto obbligato al trattamento sanitario in oggetto non venga messo in condizioni di prestare un consenso consapevole, libero ed informato



I N C E R
I N S T I T U T E

Commissione Rischi ed Etica Sanitaria

Si producono :

Allegato 1 : Regolamento UE 21043/020 CE

Allegato 2a -Allegato 2b : Tempistica fine studi Moderna e Pfizer

Allegato 3 : Schede Tecniche

Allegato 4 : Direttiva UE 2001/20 - CE

Allegato 5 : Rapporto ISS - COVID 19 n. 3/2021



I N C E R
I N S T I T U T E

Commissione Rischi ed Etica Sanitaria

REGOLAMENTO (UE) 2020/1043 DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO

del 15 luglio 2020

relativo all'esecuzione di **sperimentazioni cliniche con medicinali per uso umano contenenti organismi geneticamente modificati o da essi costituiti e destinati alla cura o alla prevenzione della malattia da coronavirus (COVID-19) e relativo alla fornitura di tali medicinali**

(Testo rilevante ai fini del SEE)

IL PARLAMENTO EUROPEO E IL CONSIGLIO DELL'UNIONE EUROPEA,

visto il trattato sul funzionamento dell'Unione europea, in particolare l'articolo 114 e l'articolo 168, paragrafo 4, lettera c),

vista la proposta della Commissione europea,

previa trasmissione del progetto di atto legislativo ai parlamenti nazionali,

previa consultazione del Comitato economico e sociale europeo,

previa consultazione del Comitato delle regioni,

deliberando secondo la procedura legislativa ordinaria ⁽¹⁾,

considerando quanto segue:

- (1) La malattia da coronavirus (COVID-19) è una malattia infettiva causata da un coronavirus scoperto di recente. Il 30 gennaio 2020 l'Organizzazione mondiale della sanità (OMS) ha dichiarato la COVID-19 un'emergenza sanitaria pubblica di rilevanza internazionale. L'11 marzo 2020 l'OMS ha dichiarato lo stato di pandemia.
- (2) **La direttiva 2001/83/CE ⁽²⁾ e il regolamento (CE) n. 726/2004 ⁽³⁾ del Parlamento europeo e del Consiglio prevedono che le domande di autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale in uno Stato membro o nell'Unione siano accompagnate da un fascicolo contenente i risultati delle sperimentazioni cliniche effettuate sul medicinale.**
- (3) In conformità della direttiva 2001/20/CE del Parlamento europeo e del Consiglio ⁽⁴⁾, prima dell'inizio di qualsiasi sperimentazione clinica lo sponsor è tenuto a presentare una domanda di autorizzazione all'autorità competente dello Stato membro nel quale tale sperimentazione deve essere effettuata. Lo scopo dell'autorizzazione è tutelare i diritti, la sicurezza e il benessere dei soggetti della sperimentazione clinica e assicurare l'affidabilità e la solidità dei dati ottenuti dalla sperimentazione clinica.
- (4) **In conformità della direttiva 2001/20/CE, l'autorizzazione delle sperimentazioni cliniche è rilasciata fatta salva l'applicazione delle direttive 2001/18/CE ⁽⁵⁾ e 2009/41/CE ⁽⁶⁾ del Parlamento europeo e del Consiglio.**
- (5) La direttiva 2001/18/CE stabilisce che l'emissione deliberata nell'ambiente di organismi geneticamente modificati («OGM») per qualsiasi fine diverso dall'immissione in commercio è subordinata alla presentazione di una notifica e all'autorizzazione scritta dell'autorità competente dello Stato membro sul cui territorio avverrà l'emissione. La notifica deve comprendere una valutazione del rischio ambientale effettuata in conformità dell'allegato II della direttiva 2001/18/CE e un fascicolo tecnico contenente le informazioni di cui all'allegato III della medesima direttiva.

⁽¹⁾ Posizione del Parlamento europeo del 10 luglio 2020 (non ancora pubblicata nella Gazzetta ufficiale) e decisione del Consiglio del 14 luglio 2020.

⁽²⁾ Direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 6 novembre 2001, recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano (GU L 311 del 28.11.2001, pag. 67).

⁽³⁾ Regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 31 marzo 2004, che istituisce procedure dell'Unione per l'autorizzazione e la sorveglianza dei medicinali per uso umano e veterinario, e che istituisce l'agenzia europea per i medicinali (GU L 136 del 30.4.2004, pag. 1).

⁽⁴⁾ Direttiva 2001/20/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 4 aprile 2001, concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative degli Stati membri relative all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione della sperimentazione clinica di medicinali ad uso umano (GU L 121 dell'1.5.2001, pag. 34).

⁽⁵⁾ **Direttiva 2001/18/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 12 marzo 2001, sull'emissione deliberata nell'ambiente di organismi geneticamente modificati e che abroga la direttiva 90/220/CEE del Consiglio (GU L 106 del 17.4.2001, pag. 1).**

⁽⁶⁾ **Direttiva 2009/41/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 6 maggio 2009, sull'impiego confinato di microrganismi geneticamente modificati (GU L 125 del 21.5.2009, pag. 75).**

- (6) La direttiva 2009/41/CE prevede che i rischi per la salute umana e l'ambiente associati all'impiego confinato di microrganismi geneticamente modificati debbano essere valutati caso per caso. A tal fine tale direttiva stabilisce che l'utilizzatore deve procedere a una valutazione dei rischi per la salute umana e per l'ambiente che il tipo specifico di uso confinato può presentare, utilizzando quale criterio minimo gli elementi di valutazione e la procedura di cui all'allegato III, di tale direttiva.
- (7) Le sperimentazioni cliniche richiedono l'esecuzione di molteplici operazioni, tra cui la fabbricazione, il trasporto e la conservazione dei medicinali in fase di sperimentazione, l'imballaggio e l'etichettatura, la somministrazione di tali medicinali ai soggetti della sperimentazione clinica e il successivo monitoraggio di tali soggetti, nonché lo smaltimento dei rifiuti e dei medicinali in fase di sperimentazione inutilizzati. Tali operazioni possono rientrare nell'ambito di applicazione della direttiva 2001/18/CE o 2009/41/CE nei casi in cui il medicinale in fase di sperimentazione contenga OGM o sia da essi costituito.
- (8) L'esperienza dimostra che, nelle sperimentazioni cliniche con medicinali in fase di sperimentazione contenenti OGM o da essi costituiti, la procedura per assicurare la conformità alle prescrizioni delle direttive 2001/18/CE e 2009/41/CE per quanto riguarda la valutazione del rischio ambientale e l'autorizzazione da parte dell'autorità competente di uno Stato membro è complessa e può richiedere un lasso di tempo significativo.
- (9) La complessità della suddetta procedura aumenta notevolmente nel caso delle sperimentazioni cliniche pluricentriche effettuate in diversi Stati membri, in quanto gli sponsor delle sperimentazioni cliniche sono tenuti a presentare in parallelo più domande di autorizzazione a più autorità competenti di diversi Stati membri. Le prescrizioni e le procedure nazionali per la valutazione del rischio ambientale e l'autorizzazione scritta da parte delle autorità competenti per l'emissione deliberata di OGM a norma della direttiva 2001/18/CE variano inoltre notevolmente da uno Stato membro all'altro. Mentre in alcuni Stati membri può essere presentata a un'unica autorità competente un'unica domanda di autorizzazione concernente l'esecuzione della sperimentazione clinica e gli aspetti relativi agli OGM, in altri Stati membri devono essere presentate domande parallele a diverse autorità competenti. Inoltre alcuni Stati membri applicano la direttiva 2001/18/CE, mentre altri applicano la direttiva 2009/41/CE, ed esistono Stati membri che applicano l'una o l'altra direttiva a seconda delle circostanze specifiche di una sperimentazione clinica, per cui non è possibile determinare a priori la procedura nazionale da seguire. Altri Stati membri applicano entrambe le direttive contemporaneamente a diverse operazioni nell'ambito della stessa sperimentazione clinica. I tentativi di razionalizzare il processo attraverso il coordinamento informale tra le autorità competenti degli Stati membri non hanno avuto successo. Esistono anche differenze tra le prescrizioni nazionali per quanto riguarda il contenuto del fascicolo tecnico.
- (10) È pertanto particolarmente difficile l'esecuzione di sperimentazioni cliniche pluricentriche con medicinali in fase di sperimentazione contenenti OGM o da essi costituiti che coinvolgono diversi Stati membri.
- (11) La pandemia di COVID-19 ha creato un'emergenza sanitaria pubblica senza precedenti che ha causato la morte di migliaia di persone e che ha colpito in particolare anziani e persone con problemi di salute preesistenti. Le misure decisamente drastiche che gli Stati membri hanno dovuto adottare per contenere la diffusione della COVID-19 hanno inoltre provocato gravi perturbazioni delle economie nazionali e dell'Unione nel suo complesso.
- (12) La COVID-19 è una malattia complessa che incide su molti processi fisiologici. Potenziali trattamenti e vaccini sono attualmente in fase di sviluppo. Alcuni dei vaccini in fase di sviluppo contengono virus attenuati o vettori vivi, che possono rientrare nella definizione di OGM.
- (13) In questa situazione di emergenza sanitaria pubblica, è di grande interesse per l'Unione consentire lo sviluppo e la messa a disposizione nell'Unione di medicinali sicuri ed efficaci destinati alla cura o alla prevenzione della COVID-19 nel più breve tempo possibile.
- (14) Al fine di rendere disponibili medicinali sicuri ed efficaci destinati alla cura o alla prevenzione della COVID-19, l'Agenzia europea per i medicinali (EMA) e la rete delle autorità nazionali competenti hanno adottato una serie di misure a livello di Unione per agevolare, sostenere e accelerare lo sviluppo e l'autorizzazione all'immissione in commercio di cure e vaccini.
- (15) Per generare le solide evidenze cliniche necessarie a sostegno delle domande di autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali destinati alla cura o alla prevenzione della COVID-19, dovranno essere effettuate sperimentazioni cliniche pluricentriche con la partecipazione di più Stati membri.
- (16) È di fondamentale importanza che le sperimentazioni cliniche con medicinali in fase di sperimentazione contenenti OGM o da essi costituiti destinati a trattare o prevenire la COVID-19 possano essere effettuate all'interno dell'Unione, possano avere inizio il più presto possibile e non subiscano ritardi a causa della complessità delle diverse procedure nazionali adottate dagli Stati membri per l'attuazione delle direttive 2001/18/CE e 2009/41/CE.

- (17) L'obiettivo principale della legislazione dell'Unione in materia di medicinali è la tutela della sanità pubblica. Questo quadro legislativo è integrato dalle regole contenute nella direttiva 2001/20/CE, che stabilisce norme specifiche per la tutela dei soggetti della sperimentazione clinica. Le direttive 2001/18/CE e 2009/41/CE mirano a garantire un livello elevato di tutela della salute umana e dell'ambiente attraverso la valutazione dei rischi derivanti dall'emissione deliberata o dall'impiego confinato di OGM. Nella situazione senza precedenti di emergenza sanitaria pubblica creata dalla pandemia di COVID-19 la tutela della salute umana deve prevalere. È necessario pertanto concedere una deroga temporanea rispetto agli obblighi in materia di valutazione preventiva del rischio ambientale e di autorizzazione a norma delle direttive 2001/18/CE e 2009/41/CE per la durata della pandemia di COVID-19 o finché la COVID-19 sarà un'emergenza di sanità pubblica. La deroga dovrebbe essere limitata alle sperimentazioni cliniche con medicinali in fase di sperimentazione contenenti OGM o da essi costituiti destinati alla cura o alla prevenzione della COVID-19. Nel periodo in cui si applica la deroga temporanea, la valutazione del rischio ambientale e l'autorizzazione a norma della direttiva 2001/18/CE e della direttiva 2009/41/CE non dovrebbero costituire condizioni preliminari per l'esecuzione di tali sperimentazioni cliniche.
- (18) Al fine di garantire un livello elevato di tutela dell'ambiente, è opportuno che i siti in cui sono effettuate la modificazione genetica dei virus di tipo selvaggio e le attività connesse continuino a essere soggetti all'obbligo di conformità alla direttiva 2009/41/CE. La deroga temporanea non dovrebbe pertanto applicarsi alla fabbricazione dei medicinali contenenti OGM o da essi costituiti e destinati alla cura o alla prevenzione della COVID-19, compresi i medicinali in fase di sperimentazione. Gli sponsor dovrebbero inoltre essere tenuti ad attuare misure adeguate per ridurre al minimo gli impatti ambientali negativi che, sulla base delle conoscenze disponibili, si prevede possano derivare dall'emissione volontaria o accidentale dei medicinali in fase di sperimentazione nell'ambiente.
- (19) Di conseguenza, nelle domande di autorizzazione all'immissione in commercio a norma della direttiva 2001/83/CE o del regolamento (CE) n. 726/2004 riguardanti medicinali contenenti OGM o da essi costituiti e destinati alla cura o alla prevenzione della COVID-19 le cui sperimentazioni cliniche beneficerebbero della deroga di cui al presente regolamento, il richiedente non dovrebbe essere tenuto a includere l'autorizzazione scritta dell'autorità competente all'emissione deliberata nell'ambiente di OGM a scopi di ricerca e sviluppo ai sensi della parte B della direttiva 2001/18/CE.
- (20) Il presente regolamento non ha incidenza sulle norme dell'Unione in materia di medicinali per uso umano. Come disposto dal regolamento (CE) n. 726/2004, l'impatto ambientale dei medicinali contenenti OGM o da essi costituiti e destinati alla cura o alla prevenzione della COVID-19 continuerà ad essere valutato dall'EMA parallelamente alla valutazione della qualità, della sicurezza e dell'efficacia del medicinale in questione, nel rispetto dei requisiti di sicurezza per l'ambiente stabiliti dalla direttiva 2001/18/CE.
- (21) La direttiva 2001/20/CE continua ad essere applicabile e per le sperimentazioni cliniche con medicinali in fase di sperimentazione contenenti OGM o da essi costituiti e destinati alla cura o alla prevenzione della COVID-19 continua ad essere necessaria l'autorizzazione scritta rilasciata dall'autorità competente di ciascuno Stato membro in cui sarà effettuata la sperimentazione. Continuano a sussistere l'obbligo del rispetto di requisiti etici e della conformità alla buona pratica clinica nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche come pure l'obbligo della conformità alle buone prassi di fabbricazione per quanto riguarda la fabbricazione o l'importazione di medicinali in fase di sperimentazione contenenti OGM o da essi costituiti.
- (22) Di norma, nessun medicinale può essere immesso in commercio nell'Unione o in uno Stato membro senza un'autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata dalle autorità competenti a norma o della direttiva 2001/83/CE o del regolamento (CE) n. 726/2004. La direttiva 2001/83/CE e il regolamento (CE) n. 726/2004 prevedono tuttavia eccezioni a tale obbligo se vi è un'urgente necessità di somministrare un medicinale per rispondere alle esigenze specifiche di un paziente, per uso compassionevole o in risposta alla dispersione sospettata o confermata di agenti patogeni, tossine, agenti chimici o radiazioni nucleari potenzialmente dannosi. In particolare, a norma dell'articolo 5, paragrafo 1, della direttiva 2001/83/CE, uno Stato membro può, per rispondere ad esigenze speciali, escludere dall'ambito di applicazione di tale direttiva i medicinali forniti per rispondere ad un ordine in buona fede non sollecitato, elaborati conformemente alle prescrizioni di un operatore sanitario autorizzato e destinati ad un determinato paziente sotto la sua personale e diretta responsabilità. A norma dell'articolo 5, paragrafo 2, della direttiva 2001/83/CE gli Stati membri possono autorizzare anche temporaneamente la distribuzione di un medicinale non autorizzato in risposta alla dispersione sospettata o confermata di agenti patogeni, tossine, agenti chimici o radiazioni nucleari potenzialmente dannosi. A norma dell'articolo 83, paragrafo 1, del regolamento (CE) n. 726/2004 gli Stati membri possono mettere a disposizione un medicinale per uso umano per motivi umanitari ad un gruppo di pazienti affetti da una malattia cronica o gravemente invalidante o la cui malattia è considerata potenzialmente letale, e che non possono essere curati in modo soddisfacente con un medicinale autorizzato.

- (23) Alcuni Stati membri hanno espresso dubbi in merito all'interazione tra le suddette disposizioni della direttiva 2001/83/CE e il regolamento (CE) n. 726/2004 e la legislazione in materia di OGM. In considerazione dell'urgente necessità di produrre vaccini o cure per la COVID-19 non appena saranno pronti a tale scopo, e al fine di evitare ritardi o incertezze riguardo alla situazione di tali prodotti in determinati Stati membri, è opportuno che una valutazione del rischio ambientale o un'autorizzazione in conformità alla direttiva 2001/18/CE o alla direttiva 2009/41/CE non costituiscano condizioni preliminari in caso di adozione da parte degli Stati membri di decisioni a norma dell'articolo 5, paragrafi 1 e 2, della direttiva 2001/83/CE o dell'articolo 83, paragrafo 1, del regolamento (CE) n. 726/2004 relative a medicinali contenenti OGM o da essi costituiti e destinati alla cura o alla prevenzione della COVID-19.
- (24) Poiché gli obiettivi del presente regolamento, vale a dire, da un lato, prevedere una deroga temporanea alla legislazione dell'Unione in materia di OGM per garantire che l'esecuzione, nel territorio di diversi Stati membri, di sperimentazioni cliniche con medicinali in fase di sperimentazione contenenti OGM o da essi costituiti e destinati alla cura o alla prevenzione della COVID-19 non subisca ritardi e, dall'altro, chiarire l'applicazione dell'articolo 5, paragrafi 1 e 2, della direttiva 2001/83/CE e dell'articolo 83, paragrafo 1, del regolamento (CE) n. 726/2004 per quanto riguarda i medicinali contenenti OGM o da essi costituiti e destinati alla cura o alla prevenzione della COVID-19, non possono essere conseguiti in misura sufficiente dagli Stati membri ma, a motivo della loro portata e dei loro effetti, possono essere conseguiti meglio a livello di Unione, quest'ultima può intervenire in base al principio di sussidiarietà sancito dall'articolo 5 del trattato sull'Unione europea (TUE). In considerazione dell'importanza di garantire un livello elevato di tutela dell'ambiente in tutte le politiche e nel rispetto del principio di proporzionalità enunciato nello stesso articolo, il presente regolamento dovrebbe essere circoscritto all'attuale situazione di emergenza che comporta una minaccia immediata per la salute umana, nella quale l'obiettivo di tutela di quest'ultima non può essere altrimenti conseguito, e si limita a quanto è necessario per conseguire tali obiettivi.
- (25) Considerata tale urgenza, si è ritenuto opportuno prevedere un'eccezione al periodo di otto settimane di cui all'articolo 4 del protocollo n. 1 sul ruolo dei parlamenti nazionali nell'Unione europea, allegato al TUE, al trattato sul funzionamento dell'Unione europea e al trattato che istituisce la Comunità europea dell'energia atomica.
- (26) Considerati gli obiettivi del presente regolamento, al fine di garantire che le sperimentazioni cliniche con medicinali contenenti OGM o da essi costituiti destinati alla cura o alla prevenzione della COVID-19 possano cominciare senza ritardi e di chiarire l'applicazione dell'articolo 5, paragrafi 1 e 2, della direttiva 2001/83/CE e dell'articolo 83, paragrafo 1, del regolamento (CE) n. 726/2004 per quanto riguarda i medicinali contenenti OGM o da essi costituiti e destinati alla cura o alla prevenzione della COVID-19, il presente regolamento dovrebbe entrare in vigore con urgenza il giorno successivo a quello della pubblicazione nella Gazzetta ufficiale dell'Unione europea,

HANNO ADOTTATO IL PRESENTE REGOLAMENTO:

Articolo 1

Ai fini del presente regolamento si applicano le seguenti definizioni:

- 1) «sperimentazione clinica», sperimentazione clinica quale definita all'articolo 2, lettera a), della direttiva 2001/20/CE;
- 2) «sponsor», sponsor quale definito all'articolo 2 della direttiva 2001/20/CE;
- 3) «medicinale in fase di sperimentazione», medicinale in fase di sperimentazione come definito all'articolo 2, lettera d), della direttiva 2001/20/CE;
- 4) «medicinale», medicinale quale definito all'articolo 1, punto 2, della direttiva 2001/83/CE;
- 5) «organismo geneticamente modificato» o «OGM», organismo geneticamente modificato quale definito all'articolo 2, punto 2, della direttiva 2001/18/CE.

Articolo 2

1. Nessuna delle operazioni connesse all'esecuzione di sperimentazioni cliniche, compresi l'imballaggio e l'etichettatura, la conservazione, il trasporto, la distruzione, lo smaltimento, la distribuzione, la fornitura, la somministrazione o l'impiego di medicinali per uso umano in fase di sperimentazione contenenti OGM o da essi costituiti e destinati alla cura o alla prevenzione della COVID-19, ma esclusa la fabbricazione di medicinali in fase di sperimentazione, richiede una valutazione del rischio ambientale o un'autorizzazione preventiva a norma degli articoli da 4 a 11 della direttiva 2001/18/CE o degli articoli da 6 a 13 della direttiva 2009/41/CE, quando tali operazioni sono collegate all'esecuzione di una sperimentazione clinica autorizzata in conformità della direttiva 2001/20/CE.
2. Gli sponsor attuano misure adeguate per ridurre al minimo gli impatti ambientali negativi prevedibili derivanti dall'emissione volontaria o accidentale nell'ambiente del medicinale in fase di sperimentazione.

3. In deroga all'articolo 6, paragrafo 2, lettera a), del regolamento (CE) n. 726/2004 e all'allegato I, parte I, punto 1.6, quarto paragrafo, secondo trattino, della direttiva 2001/83/CE, nelle domande di autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali contenenti OGM o da essi costituiti destinati alla cura o alla prevenzione della COVID-19, il richiedente non è tenuto a includere una copia dell'autorizzazione scritta dell'autorità competente all'emissione deliberata di OGM nell'ambiente a fini di ricerca e sviluppo, ai sensi della parte B della direttiva 2001/18/CE.

Articolo 3

1. Gli articoli da 6 a 11 e da 13 a 24 della direttiva 2001/18/CE nonché gli articoli da 4 a 13 della direttiva 2009/41/CE non si applicano alle operazioni connesse alla fornitura e all'impiego di medicinali contenenti OGM o da essi costituiti e destinati alla cura o alla prevenzione della COVID-19, compresi l'imballaggio e l'etichettatura, la conservazione, il trasporto, la distruzione, lo smaltimento, la distribuzione o la somministrazione ma esclusa la fabbricazione dei medicinali, nei casi seguenti:

- a) se uno Stato membro ha escluso tali medicinali dall'ambito di applicazione della direttiva 2001/83/CE a norma dell'articolo 5, paragrafo 1, di tale direttiva;
- b) se uno Stato membro ha temporaneamente autorizzato tali medicinali a norma dell'articolo 5, paragrafo 2, della direttiva 2001/83/CE; o
- c) se uno Stato membro ha messo a disposizione tali medicinali a norma dell'articolo 83, paragrafo 1, del regolamento (CE) n. 726/2004.

2. Gli Stati membri, se possibile, attuano misure adeguate per ridurre al minimo gli impatti ambientali negativi prevedibili derivanti dall'emissione volontaria o accidentale nell'ambiente del medicinale.

Articolo 4

1. Il presente regolamento si applica finché la COVID-19 sia dichiarata una pandemia dall'OMS oppure finché sarà applicabile un atto di esecuzione con il quale la Commissione riconosce una situazione di emergenza sanitaria pubblica dovuta alla COVID-19 in conformità all'articolo 12 della decisione n. 1082/2013/UE del Parlamento europeo e del Consiglio (7).

2. La Commissione, quando cessano di sussistere le condizioni per l'applicazione del presente regolamento di cui al paragrafo 1, pubblica un avviso in tal senso nella *Gazzetta ufficiale dell'Unione europea*.

3. Le sperimentazioni cliniche che rientrano nell'ambito di applicazione dell'articolo 2 del presente regolamento e che sono state autorizzate a norma della direttiva 2001/20/CE prima della pubblicazione dell'avviso di cui al paragrafo 2 del presente articolo possono legittimamente continuare ed essere utilizzate a sostegno di una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio in assenza di una valutazione del rischio ambientale o di un'autorizzazione a norma degli articoli da 6 a 11 della direttiva 2001/18/CE o degli articoli da 4 a 13 della direttiva 2009/41/CE.

Articolo 5

Il presente regolamento entra in vigore il giorno successivo alla pubblicazione nella *Gazzetta ufficiale dell'Unione europea*.

Il presente regolamento è obbligatorio in tutti i suoi elementi e direttamente applicabile in ciascuno degli Stati membri.

Fatto a Bruxelles, il 15 luglio 2020

Per il Parlamento europeo
Il president
D. M. SASSOLI

Per il Consiglio
La presidente
J. KLOECKNER

(7) Decisione n. 1082/2013/UE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 22 ottobre 2013, relativa alle gravi minacce per la salute a carattere transfrontaliero e che abroga la decisione n. 2119/98/CE (GU L 293 del 5.11.2013, pag. 1).



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

EMA/564427/2021
EMA/H/C/005791

Spikevax¹ [*vaccino a mRNA anti-COVID-19 (modificato a livello dei nucleosidi)*]

Sintesi di Spikevax e perché è autorizzato nell'Unione europea (UE)

Cos'è Spikevax e per cosa si usa?

Spikevax è un vaccino per la prevenzione della malattia da coronavirus 2019 (COVID-19) in soggetti di età pari o superiore a 12 anni.

Spikevax contiene una molecola denominata RNA messaggero (mRNA) recante le istruzioni per produrre una proteina di SARS-CoV-2, il virus che causa la COVID-19. Spikevax non contiene il virus in sé e non può provocare la COVID-19.

Come si usa Spikevax?

Spikevax è somministrato in due iniezioni, solitamente nel muscolo della parte superiore del braccio, a distanza di 28 giorni l'una dall'altra. A persone con un sistema immunitario gravemente indebolito può essere somministrata un'ulteriore dose a distanza di almeno 28 giorni dalla seconda.

Una dose di richiamo, pari alla metà della dose usata in precedenza, può essere somministrata almeno 6 mesi dopo la seconda dose nei soggetti di età pari o superiore a 18 anni. A livello nazionale, gli organismi di salute pubblica possono formulare raccomandazioni ufficiali tenendo conto dei dati sull'efficacia che si rendono disponibili e dei limitati dati sulla sicurezza.

Per maggiori informazioni sull'uso di Spikevax, vedere il foglio illustrativo o consultare un operatore sanitario.

Come agisce Spikevax?

Spikevax agisce predisponendo l'organismo a difendersi dalla COVID-19. Contiene una molecola denominata mRNA recante le istruzioni per la produzione della proteina spike ("a spuntone"). Si tratta di una proteina che è presente sulla superficie del virus SARS-CoV-2, della quale questo ha bisogno per penetrare nelle cellule dell'organismo.

Quando una persona viene vaccinata, alcune sue cellule leggeranno le istruzioni dell'mRNA e produrranno temporaneamente la proteina spike. Il sistema immunitario della persona vaccinata,

¹ Precedentemente noto come COVID-19 Vaccine Moderna.



riconoscendo quindi questa proteina come estranea, produrrà anticorpi e attiverà le cellule T (globuli bianchi) per attaccarla.

Se, in un momento successivo, tale persona entra in contatto con il SARS-CoV-2, il suo sistema immunitario riconoscerà il virus e sarà pronto a difendere l'organismo.

L'mRNA contenuto nel vaccino non rimane nell'organismo ma si degrada poco dopo la vaccinazione.

Quali benefici di Spikevax sono stati evidenziati negli studi?

Una sperimentazione clinica molto ampia ha mostrato l'efficacia di Spikevax somministrato al regime posologico di due dosi nel prevenire la COVID-19 nelle persone a partire dai 18 anni di età. La sperimentazione è stata condotta su circa 30 000 persone in totale, metà delle quali ha ricevuto il vaccino e l'altra metà ha ricevuto iniezioni fittizie. I partecipanti alla sperimentazione non sapevano se avessero ricevuto il vaccino o le iniezioni fittizie.

L'efficacia è stata calcolata su circa 28 000 persone di età compresa tra 18 e 94 anni che non avevano alcun segno di infezione pregressa.

La sperimentazione ha mostrato una riduzione del 94,1 % del numero di casi sintomatici di COVID-19 tra le persone che hanno ricevuto il vaccino (11 persone su 14 134 hanno contratto la COVID-19 con sintomi) rispetto alle persone che hanno ricevuto iniezioni fittizie (185 persone su 14 073 hanno contratto la COVID-19 con sintomi). Ciò significa che il vaccino ha dimostrato un'efficacia del 94,1 % nella sperimentazione. La sperimentazione ha inoltre mostrato un'efficacia del 90,9 % tra i partecipanti che presentavano un rischio di sviluppare una forma grave di COVID-19, compresi quelli affetti da malattia polmonare cronica, cardiopatia, obesità, malattia epatica, diabete o infezione da HIV.

Gli effetti di Spikevax sono stati esaminati anche nell'ambito di uno studio condotto su oltre 3 000 bambini e adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni. Lo studio ha evidenziato che in questa fascia di età Spikevax produceva una risposta anticorpale analoga a quella osservata nei giovani adulti (tra i 18 e i 25 anni di età), misurata in base al livello di anticorpi contro il virus SARS-CoV-2. Inoltre, nessuno dei 2 163 bambini e adolescenti ai quali era stato somministrato il vaccino aveva sviluppato la COVID-19, rispetto a quattro dei 1 073 ai quali era stata praticata un'iniezione fittizia. Questi risultati hanno permesso di concludere che l'efficacia di Spikevax nei bambini e adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni è simile a quella riscontrata negli adulti.

Un altro studio ha evidenziato che un'ulteriore dose di Spikevax aumentava la capacità di produrre anticorpi contro il SARS-CoV-2 in pazienti sottoposti a trapianto d'organo con sistema immunitario gravemente indebolito.

Ulteriori dati hanno evidenziato un aumento dei livelli di anticorpi in seguito a somministrazione di una dose di richiamo dopo la seconda dose in soggetti a partire dai 18 anni di età con un sistema immunitario normale.

Le persone che hanno già avuto la COVID-19 possono essere vaccinate con Spikevax?

Non ci sono stati ulteriori effetti indesiderati nelle 343 persone che hanno ricevuto Spikevax nell'ambito della sperimentazione e che avevano contratto in precedenza la COVID-19.

I dati della sperimentazione non erano sufficienti per trarre conclusioni in merito all'efficacia di Spikevax nelle persone che hanno già avuto la COVID-19.

Spikevax può ridurre la trasmissione del virus da una persona a un'altra?

Gli effetti della vaccinazione con Spikevax sulla diffusione del virus SARS-CoV-2 nella comunità non sono ancora noti. Non si sa fino a che punto i soggetti vaccinati possano ancora essere portatori del virus e in grado di diffonderlo.

Quanto dura la protezione di Spikevax?

Al momento non si conosce la durata della protezione conferita da Spikevax. Le persone vaccinate nell'ambito della sperimentazione clinica continueranno a essere monitorate per 2 anni per acquisire maggiori informazioni sulla durata della protezione.

I bambini possono essere vaccinati con Spikevax?

Spikevax non è al momento autorizzato per bambini di età inferiore a 12 anni.

Le persone immunocompromesse possono essere vaccinate con Spikevax?

I dati sulle persone immunocompromesse sono limitati. Sebbene queste persone possano non rispondere altrettanto bene al vaccino, non vi sono particolari timori sulla sicurezza. Le persone immunocompromesse possono essere comunque vaccinate in quanto potrebbero presentare un rischio più elevato di COVID-19.

Alle persone gravemente immunocompromesse può essere somministrata un'ulteriore dose di Spikevax, a distanza di almeno 28 giorni dalla seconda.

Le donne in gravidanza o in allattamento possono essere vaccinate con Spikevax?

Studi condotti su animali non mostrano effetti dannosi durante la gravidanza; tuttavia i dati relativi all'uso di Spikevax in donne in gravidanza sono molto limitati. Sebbene non esistano studi specifici in materia, non si prevedono rischi in caso di allattamento.

La decisione di usare il vaccino in donne in gravidanza deve essere presa di concerto con un operatore sanitario, dopo aver considerato i benefici e i rischi.

Le persone che soffrono di allergie possono essere vaccinate con Spikevax?

Le persone con allergia nota a uno dei componenti elencati al paragrafo 6 del foglio illustrativo non devono ricevere il vaccino.

Nei soggetti ai quali è stato somministrato il vaccino sono state osservate reazioni allergiche (ipersensibilità). Si è verificato un numero molto esiguo di casi di anafilassi (grave reazione allergica). Pertanto, come per tutti i vaccini, Spikevax deve essere somministrato sotto stretta supervisione medica e deve essere disponibile un trattamento medico adeguato in caso di reazioni allergiche. Ai soggetti che manifestano una reazione allergica grave dopo aver ricevuto la prima dose di Spikevax non deve essere somministrata la seconda dose.

In che misura Spikevax funziona nei soggetti di etnie e sesso diversi?

Le sperimentazioni cliniche hanno interessato soggetti di etnie e sesso diversi. L'elevata efficacia si è mantenuta inalterata a prescindere dal sesso e dall'etnia.

Quali sono i rischi associati a Spikevax?

Gli effetti indesiderati più comuni di Spikevax rilevati nel corso delle sperimentazioni sono stati solitamente lievi o moderati e si sono alleviati nell'arco di pochi giorni dalla vaccinazione.

Gli effetti indesiderati più comuni sono dolore e tumefazione nel sito di iniezione, stanchezza, brividi, febbre, tumefazione o dolorabilità dei linfonodi sotto il braccio, cefalea, dolore muscolare e articolare, nausea e vomito. Possono riguardare più di una 1 persona su 10.

Arrossamento, orticaria ed eruzione cutanea nel sito di iniezione, che possono verificarsi più di una settimana dopo l'iniezione, altre eruzioni cutanee e diarrea possono riguardare meno di 1 persona su 10. Sensazione di prurito nel sito di iniezione e capogiro si sono verificati in meno di 1 persona su 100. Tumefazione del viso, che può riguardare le persone sottoposte in passato a iniezioni estetiche facciali, debolezza muscolare su un lato del viso (paralisi o paresi facciale periferica acuta) e ipoestesia (riduzione della sensibilità al tatto, al dolore e alla temperatura) possono riguardare meno di 1 persona su 1 000.

Con Spikevax si è verificato un numero estremamente limitato di casi di miocardite (infiammazione del muscolo cardiaco) e di pericardite (infiammazione della membrana che circonda il cuore). Tra le persone alle quali è stato somministrato il vaccino si sono altresì verificate reazioni allergiche, tra cui un numero molto esiguo di casi gravi (anafilassi). Come per tutti i vaccini, Spikevax deve essere somministrato sotto stretta supervisione medica e deve essere disponibile un trattamento medico adeguato.

Perché Spikevax è autorizzato nell'UE?

Spikevax offre un elevato livello di protezione contro la COVID-19, che risulta estremamente necessaria nella pandemia in corso. La sperimentazione principale ha evidenziato che Spikevax presenta un'efficacia del 94,1 % negli adulti e un'efficacia analoga nei bambini e adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni. La maggior parte degli effetti indesiderati è di gravità da lieve a moderata e scompare nell'arco di qualche giorno.

Pertanto, l'Agenzia europea per i medicinali ha deciso che i benefici di Spikevax sono superiori ai rischi e che il suo uso può essere autorizzato nell'UE.

Spikevax ha ottenuto una "autorizzazione all'immissione in commercio subordinata a condizioni". Questo significa che in futuro saranno disponibili ulteriori informazioni sul vaccino (vedere di seguito), che la ditta è tenuta a fornire. L'Agenzia esaminerà le nuove informazioni disponibili e questa sintesi sarà aggiornata di conseguenza.

Quali informazioni sono ancora attese per Spikevax?

Poiché Spikevax ha ottenuto un'autorizzazione all'immissione in commercio subordinata a condizioni, la ditta che lo commercializza fornirà **i risultati definitivi dei due studi clinici, che proseguiranno fino alla fine del 2022.** Queste sperimentazioni e ulteriori studi forniranno informazioni sulla durata della protezione e sull'efficacia del vaccino nel prevenire forme gravi di COVID-19, nel proteggere persone immunocompromesse e donne in gravidanza nonché di prevenire casi asintomatici.

Inoltre, [studi indipendenti](#) sui vaccini anti COVID-19, coordinati dalle autorità dell'UE, forniranno informazioni aggiuntive sulla sicurezza a lungo termine del vaccino e sui relativi benefici per la popolazione in generale.

La ditta condurrà inoltre studi per fornire ulteriori garanzie sulla qualità farmaceutica del vaccino con il progressivo aumento della produzione.

Quali sono le misure prese per garantire l'uso sicuro ed efficace di Spikevax?

Le raccomandazioni e le precauzioni che gli operatori sanitari e i pazienti devono osservare affinché Spikevax sia usato in modo sicuro ed efficace sono state riportate nel riassunto delle caratteristiche del prodotto e nel foglio illustrativo.

Inoltre, è stato disposto un [piano di gestione del rischio \(RMP\)](#) per Spikevax contenente importanti informazioni sulla sicurezza del vaccino, su come raccogliere ulteriori informazioni e su come ridurre al minimo eventuali rischi potenziali.

Saranno applicate misure di sicurezza per Spikevax in conformità del [piano dell'UE per il monitoraggio della sicurezza dei vaccini anti COVID-19](#) per garantire la raccolta e l'analisi tempestive delle nuove informazioni sulla sicurezza. La ditta che commercializza Spikevax fornirà relazioni mensili al riguardo.

Come per tutti i medicinali, i dati sull'uso di Spikevax sono costantemente monitorati. Gli effetti indesiderati sospetti riportati con Spikevax sono valutati attentamente e qualsiasi azione necessaria alla salvaguardia dei pazienti è intrapresa.

Ulteriori informazioni su Spikevax

COVID-19 Vaccine Moderna ha ricevuto un'autorizzazione all'immissione in commercio subordinata a condizioni valida in tutta l'UE il 6 gennaio 2021.

Il 22 giugno 2021 la denominazione del vaccino è stata cambiata in Spikevax.

Ulteriori informazioni su Spikevax sono disponibili sul sito web dell'Agenzia:
ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna.

Ultimo aggiornamento della presente sintesi: 11-2021.

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ 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

Comirnaty 30 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile
Vaccino a mRNA anti-COVID-19 (modificato a livello dei nucleosidi)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Flaconcino multidose da diluire prima dell'uso.

Ogni flaconcino (0,45 mL) contiene 6 dosi da 0,3 mL dopo la diluizione, vedere paragrafi 4.2 e 6.6.

Ogni dose (0,3 mL) contiene 30 microgrammi di tozinameran, un vaccino a mRNA anti-COVID-19 (inserito in nanoparticelle lipidiche).

Tozinameran è un RNA messaggero (mRNA) a singola elica con *capping* in 5', prodotto mediante trascrizione *in vitro* senza l'ausilio di cellule (*cell-free*) dai corrispondenti DNA stampo, che codifica per la proteina virale spike (S) di SARS-CoV-2.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per dispersione iniettabile (concentrato sterile).

Il vaccino si presenta come una dispersione congelata di colore da bianco a biancastro (pH: 6,9-7,9).

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Comirnaty 30 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile 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 in accordo con le raccomandazioni ufficiali.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Soggetti di età pari o superiore a 12 anni

Comirnaty viene somministrato per via intramuscolare dopo diluizione come ciclo primario di 2 dosi (da 0,3 mL ciascuna). Si raccomanda di somministrare la seconda dose 3 settimane dopo la prima dose (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

È possibile somministrare una dose di richiamo (terza dose) di Comirnaty per via intramuscolare almeno 6 mesi dopo la seconda dose a soggetti di età pari o superiore a 18 anni. La decisione in merito alle tempistiche e ai destinatari della terza dose di Comirnaty deve essere presa sulla base dei dati

disponibili sull'efficacia del vaccino, tenendo in considerazione la limitata disponibilità di dati relativi alla sicurezza (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

L'intercambiabilità di Comirnaty con vaccini anti-COVID-19 di altri produttori per completare il ciclo primario di vaccinazione o la dose di richiamo (terza dose) non è stata stabilita. I soggetti che hanno ricevuto 1 dose di Comirnaty devono ricevere una seconda dose di Comirnaty per completare il ciclo primario di vaccinazione e per eventuali dosi aggiuntive. Le dosi di Comirnaty 30 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile dopo diluizione e Comirnaty 30 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile sono considerate intercambiabili.

Soggetti severamente immunocompromessi di età pari o superiore a 12 anni

È possibile somministrare una terza dose almeno 28 giorni dopo la seconda dose a soggetti severamente immunocompromessi (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

È disponibile una formulazione pediatrica per i bambini di età compresa fra 5 e 11 anni (cioè da 5 a meno di 12 anni di età). Per i dettagli, fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto per Comirnaty 10 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile.

Anziani

Non è necessario alcun aggiustamento posologico nei soggetti anziani di età ≥ 65 anni. La sicurezza e l'immunogenicità di una dose di richiamo (terza dose) di Comirnaty in soggetti di età pari o superiore a 65 anni si basano sui dati relativi alla sicurezza e all'immunogenicità negli adulti di età compresa fra 18 e 55 anni.

Modo di somministrazione

Comirnaty 30 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile deve essere somministrato per via intramuscolare dopo diluizione (vedere paragrafo 6.6).

Dopo la diluizione, i flaconcini di Comirnaty contengono 6 dosi da 0,3 mL di vaccino. Per estrarre 6 dosi da un singolo flaconcino, è necessario utilizzare siringhe e/o aghi di precisione (basso volume morto). L'insieme di siringa e ago di precisione deve avere un volume morto non superiore a 35 microlitri. In caso di utilizzo di siringhe e aghi standard, il volume residuo potrebbe non essere sufficiente per estrarre una sesta dose da un singolo flaconcino. Indipendentemente dal tipo di siringa e di ago:

- ogni dose deve contenere 0,3 mL di vaccino;
- se la quantità di vaccino rimanente all'interno del flaconcino non è sufficiente a garantire una dose completa da 0,3 mL, gettare il flaconcino e l'eventuale volume in eccesso;
- non mescolare residui di vaccino provenienti da flaconcini diversi.

La sede preferita è la regione deltoidea del braccio.

Il vaccino non deve essere iniettato per via endovenosa, sottocutanea o intradermica.

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

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

Per le istruzioni relative allo scongelamento, alla manipolazione e allo 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 casi di anafilassi. Devono essere sempre immediatamente disponibili trattamento e assistenza medici adeguati nel caso di comparsa di una reazione anafilattica in seguito alla somministrazione del vaccino.

Dopo la vaccinazione si raccomanda un attento monitoraggio per almeno 15 minuti. Non somministrare la seconda dose del vaccino a soggetti che abbiano manifestato anafilassi alla prima dose di Comirnaty.

Miocardite e pericardite

Dopo la vaccinazione con Comirnaty è presente un aumento del rischio di sviluppare miocardite e pericardite. Queste condizioni possono svilupparsi entro pochi giorni dalla vaccinazione e si sono verificate principalmente entro 14 giorni. Sono state osservate più spesso dopo la seconda dose di vaccino e nei maschi più giovani (vedere paragrafo 4.8). I dati disponibili suggeriscono che il decorso della miocardite e della pericardite dopo la vaccinazione non è diverso da quello della miocardite o della pericardite in generale

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

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

Il rischio di miocardite in seguito a una terza dose di Comirnaty non è ancora stato caratterizzato.

Reazioni correlate all'ansia

In associazione alla procedura di vaccinazione stessa possono verificarsi reazioni correlate all'ansia, incluse reazioni vasovagali (sincope), iperventilazione o reazioni correlate allo stress (ad es. capogiro, palpitazioni, aumenti della frequenza cardiaca, alterazioni della pressione arteriosa, sensazioni di formicolio, sudorazione). Le reazioni correlate allo stress sono temporanee e si risolvono spontaneamente. Ai soggetti deve essere raccomandato di segnalare eventuali sintomi all'operatore addetto alla vaccinazione, perché possa valutarli. È importante che vengano adottate precauzioni per evitare lesioni da svenimento.

Malattia concomitante

La vaccinazione deve essere rimandata nei soggetti affetti da uno stato febbrile acuto severo o da un'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 tutte le iniezioni intramuscolari, il vaccino deve essere somministrato con cautela nei soggetti sottoposti a terapia anticoagulante oppure affetti da trombocitopenia o qualsiasi disturbo della coagulazione (ad es. emofilia), poiché in questi soggetti possono verificarsi sanguinamenti o lividi a seguito di una somministrazione intramuscolare.

Soggetti immunocompromessi

L'efficacia e la sicurezza del vaccino non sono state valutate nei soggetti immunocompromessi, compresi quelli in terapia immunosoppressiva. L'efficacia di Comirnaty potrebbe essere inferiore nei soggetti immunocompromessi.

La raccomandazione di considerare una terza dose in soggetti severamente immunocompromessi si basa su un'evidenza sierologica limitata ricavata da una serie di casi in letteratura sulla gestione clinica di pazienti con immunocompromissione iatrogena in seguito a trapianto di organo solido (vedere paragrafo 4.2).

Durata della protezione

La durata della protezione offerta dal vaccino non è nota; sono tuttora in corso studi clinici volti a stabilirla.

Limitazioni dell'efficacia del vaccino

Come per tutti i vaccini, la vaccinazione con Comirnaty potrebbe non proteggere tutti coloro che lo ricevono. I soggetti potrebbero non essere completamente protetti fino a 7 giorni dopo la seconda dose del vaccino.

Eccipienti

Questo vaccino contiene potassio, meno di 1 mmol (39 mg) per dose, cioè è essenzialmente 'senza potassio'.

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

La somministrazione concomitante di Comirnaty con altri vaccini non è stata studiata.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di Comirnaty in donne in gravidanza sono in numero limitato. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3). La somministrazione di Comirnaty durante la gravidanza deve essere presa in considerazione solo se i potenziali benefici sono superiori ai potenziali rischi per la madre e per il feto.

Allattamento

Non è noto se Comirnaty sia escreto nel latte materno.

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

Comirnaty 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 influenzare temporaneamente la capacità di guidare veicoli o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza di Comirnaty è stata valutata in soggetti di età pari o superiore a 12 anni nel corso di 2 studi clinici che hanno coinvolto 23.205 partecipanti (di cui 22.074 di età pari o superiore a 16 anni e 1.131 adolescenti di età compresa fra 12 e 15 anni) i quali hanno ricevuto almeno una dose di Comirnaty.

Il profilo di sicurezza complessivo di Comirnaty negli adolescenti di età compresa fra 12 e 15 anni si è dimostrato simile a quello osservato nei partecipanti di età pari o superiore a 16 anni.

Inoltre, 306 soggetti già arruolati, di età compresa fra 18 e 55 anni, partecipanti alla fase 3, hanno ricevuto una dose di richiamo (terza dose) di Comirnaty circa 6 mesi dopo la somministrazione della seconda dose. Il profilo di sicurezza complessivo della dose di richiamo (terza dose) si è dimostrato simile a quello osservato dopo 2 dosi.

Soggetti di età pari o superiore a 16 anni – dopo 2 dosi

Nello Studio 2, un totale di 22.026 partecipanti di età pari o superiore a 16 anni ha ricevuto almeno 1 dose di Comirnaty, mentre un totale di 22.021 partecipanti di età pari o superiore a 16 anni ha ricevuto placebo (compresi 138 e 145 adolescenti di 16 e 17 anni di età, rispettivamente nel gruppo trattato con vaccino e nel gruppo trattato con placebo). Un totale di 20.519 partecipanti di età pari o superiore a 16 anni ha ricevuto 2 dosi di Comirnaty.

Al momento dell'analisi dello Studio 2, con la data limite del 13 marzo 2021 per il periodo di follow-up in cieco controllato verso placebo fino alle date di apertura del cieco per i partecipanti, un totale di 25.651 (58,2%) partecipanti (13.031 trattati con Comirnaty e 12.620 trattati con placebo) di età pari o superiore a 16 anni, è stato seguito per ≥ 4 mesi dopo la seconda dose. Erano inclusi un totale di 15.111 partecipanti (7.704 trattati con Comirnaty e 7.407 trattati con placebo) di età compresa fra 16 e 55 anni, e un totale di 10.540 partecipanti (5.327 trattati con Comirnaty e 5.213 trattati con placebo) di età pari o superiore a 56 anni.

Le reazioni avverse più frequenti nei soggetti di età pari o superiore a 16 anni che avevano ricevuto 2 dosi sono state dolore in sede di iniezione (>80%), stanchezza (>60%), cefalea (>50%), mialgia (>40%), brividi (>30%), artralgia (>20%), piressia e tumefazione in sede di iniezione (>10%). Tali reazioni sono state generalmente di intensità da lieve a moderata e si sono risolte entro pochi giorni dalla vaccinazione. Una frequenza leggermente inferiore di reazioni di reattogenicità è stata associata ad un'età maggiore.

Il profilo di sicurezza in 545 soggetti di età pari o superiore a 16 anni che hanno ricevuto Comirnaty, risultati positivi al SARS-CoV-2 al basale, si è dimostrato simile a quello osservato nella popolazione generale.

Adolescenti di età compresa fra 12 e 15 anni – dopo 2 dosi

In un'analisi dello Studio 2, basata sui dati raccolti fino alla data limite del 13 marzo 2021, 2.260 adolescenti (1.131 trattati con Comirnaty e 1.129 trattati con placebo) avevano un'età compresa fra 12 e 15 anni. Di questi, 1.308 adolescenti (660 trattati con Comirnaty e 648 trattati con placebo) sono stati seguiti per almeno 2 mesi dopo la somministrazione della seconda dose di Comirnaty. La valutazione della sicurezza dello Studio 2 è tuttora in corso.

Le reazioni avverse più frequenti negli adolescenti di età compresa fra 12 e 15 anni che avevano ricevuto 2 dosi sono state dolore in sede di iniezione (>90%), stanchezza e cefalea (>70%), mialgia e brividi (>40%), artralgia e piressia (>20%).

Partecipanti di età pari o superiore a 18 anni – dopo la dose di richiamo (terza dose)

Dei partecipanti alla fase 2/3 dello Studio 2, un sottogruppo di 306 adulti di età compresa fra 18 e 55 anni, che avevano completato il ciclo originale di 2 dosi di Comirnaty, ha ricevuto una dose di richiamo (terza dose) di Comirnaty circa 6 mesi (intervallo: 4,8-8,0 mesi) dopo la somministrazione della seconda dose.

Le reazioni avverse più frequenti nei partecipanti di età compresa fra 18 e 55 anni sono state dolore in sede di iniezione (>80%), stanchezza (>60%), cefalea (>40%), mialgia (>30%), brividi e artralgia (>20%).

Tabella delle reazioni avverse derivanti dagli studi clinici e dall'esperienza post-autorizzativa in soggetti di età pari o superiore a 12 anni

Le reazioni avverse osservate nel corso degli studi clinici sono elencate sotto, in base alle 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).

Tabella 1. Reazioni avverse derivanti dagli studi clinici con Comirnaty e dall'esperienza post-autorizzativa in soggetti di età pari o superiore a 12 anni

Classificazione per sistemi e organi	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)
Patologie del sistema emolinfopoietico			Linfoadenopatia ^a			
Disturbi del sistema immunitario			Reazioni di ipersensibilità (ad es. eruzione cutanea, prurito, orticaria ^b , angioedema ^b)			Anafilassi
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Appetito ridotto			
Disturbi psichiatrici			Insomnia			
Patologie del sistema nervoso	Cefalea		Letargia	Paralisi facciale periferica acuta ^c		
Patologie cardiache					Miocardite ^d , pericardite ^d	

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune (≥1/10)	Comune (≥1/100, <1/10)	Non comune (≥1/1.000, <1/100)	Raro (≥1/10.000, <1/1.000)	Molto raro (<1/10.000)	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Patologie gastrointestinali	Diarrea ^d	Nausea, vomito ^d				
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			Iperidrosi, sudorazioni notturne			Eritema multiforme ^d
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Artralgia, mialgia		Dolore a un arto ^e			
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Dolore in sede di iniezione, stanchezza, brividi, piressia ^f , tumefazione in sede di iniezione	Arrossamento in sede di iniezione	Astenia, malessere, prurito in sede di iniezione			Tumefazione e estesa dell'arto vaccinato ^d , gonfiore del viso ^g

- È stata osservata una frequenza maggiore di linfadenopatia (5,2% vs 0,4%) nei partecipanti che hanno ricevuto una dose di richiamo (terza dose) rispetto ai partecipanti che hanno ricevuto 2 dosi.
- Orticaria e angioedema sono classificate nella categoria di frequenza 'Raro'.
- Per tutta la durata del periodo di follow-up sulla sicurezza dello studio clinico fino al 14 novembre 2020, è stata segnalata paralisi (o paresi) facciale periferica acuta in quattro partecipanti nel gruppo trattato con vaccino a mRNA anti-COVID-19. L'insorgenza di paralisi facciale è avvenuta 37 giorni dopo la prima dose (il partecipante non ha ricevuto la seconda dose), e 3 e 48 giorni dopo la seconda dose. Non sono stati segnalati casi di paralisi (o paresi) facciale periferica acuta nel gruppo trattato con placebo.
- Reazione avversa determinata successivamente all'autorizzazione all'immissione in commercio.
- Riferito al braccio nel quale è stata effettuata la vaccinazione.
- È stata osservata una frequenza maggiore di piressia in seguito alla seconda dose rispetto alla prima dose.
- Successivamente all'immissione in commercio è stato segnalato gonfiore del viso in soggetti ricevuti il vaccino sottoposti in passato a iniezioni a base di filler dermici.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Miocardite

L'aumento del rischio di miocardite dopo la vaccinazione con Comirnaty è maggiore nei maschi più giovani (vedere paragrafo 4.4).

Due ampi studi farmacoepidemiologici europei hanno stimato l'eccesso di rischio nei maschi più giovani dopo la seconda dose di Comirnaty. Uno studio ha mostrato che, in una finestra temporale di 7 giorni dopo la seconda dose, si sono verificati circa 0,265 casi in più (IC al 95 % 0,255-0,275) di miocardite in maschi di età compresa tra 12 e 29 anni su 10 000 rispetto a persone non esposte. In un altro studio, in una finestra temporale di 28 giorni dopo la seconda dose, si sono verificati 0,57 casi in più (IC al 95 % 0,39-0,75) di miocardite in maschi di età compresa tra 16 e 24 anni su 10 000 rispetto a persone non esposte.

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

I dati relativi al sovradosaggio sono stati ricavati da 52 partecipanti inclusi nello studio clinico che avevano ricevuto 58 microgrammi di Comirnaty a causa di un errore di diluizione. Nei soggetti vaccinati non è stato osservato alcun incremento della reattogenicità o delle reazioni avverse.

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: vaccini, altri vaccini virali, codice ATC: J07BX03

Meccanismo d'azione

L'RNA messaggero modificato a livello dei nucleosidi presente in Comirnaty (tozinameran) è formulato in nanoparticelle lipidiche, per consentire il rilascio dell'RNA non replicante all'interno delle cellule ospiti e dirigere l'espressione transitoria dell'antigene S di SARS-CoV-2. L'mRNA codifica per una proteina S intera ancorata alla membrana, con due mutazioni puntiformi a livello dell'elica centrale. La mutazione di questi due aminoacidi in prolina stabilizza la proteina S in conformazione di prefusione, antigenicamente preferenziale. Il vaccino induce sia una risposta anticorpale neutralizzante che una risposta immunitaria cellulo-mediata verso l'antigene delle proteine spike (S), che possono contribuire a proteggere contro COVID-19.

Efficacia

Lo Studio 2 è uno studio multicentrico, multinazionale, randomizzato, controllato verso placebo, in cieco per l'osservatore, di fase 1/2/3 per la determinazione della dose, la selezione di un potenziale vaccino e la valutazione dell'efficacia, condotto su soggetti di età pari o superiore a 12 anni. La randomizzazione è stata stratificata per fasce d'età: da 12 a 15 anni, da 16 a 55 anni, o da 56 anni in poi, con almeno il 40% dei partecipanti nella fascia d'età ≥ 56 anni. Dallo studio sono stati esclusi i soggetti immunocompromessi e quelli con pregressa diagnosi clinica o microbiologica di COVID-19. Sono stati inclusi i soggetti con malattia stabile preesistente (definita come malattia che non avesse richiesto una modifica sostanziale della terapia né il ricovero in ospedale a causa di un peggioramento della malattia nelle 6 settimane precedenti l'arruolamento), e quelli con infezione nota e stabile da virus dell'immunodeficienza umana (HIV), da virus dell'epatite C (HCV) o da virus dell'epatite B (HBV).

Efficacia nei partecipanti di età pari o superiore a 16 anni – dopo 2 dosi

Nella parte di fase 2/3 dello Studio 2, sulla base dei dati raccolti fino al 14 novembre 2020, circa 44.000 partecipanti sono stati randomizzati in numero uguale a ricevere 2 dosi di vaccino a mRNA anti-COVID-19 oppure placebo. Nelle analisi di efficacia sono stati inclusi i partecipanti che avevano ricevuto la seconda vaccinazione a distanza di 19-42 giorni dalla prima vaccinazione. La maggior parte (93,1%) di coloro che avevano ricevuto il vaccino ha ricevuto la seconda dose da 19 giorni a 23 giorni dopo la dose 1. È previsto il monitoraggio dei partecipanti fino a 24 mesi dopo la dose 2, per valutare la sicurezza e l'efficacia contro COVID-19. Nello studio clinico, i partecipanti hanno dovuto

osservare un intervallo minimo di 14 giorni prima e dopo la somministrazione di un vaccino antinfluenzale per poter ricevere placebo oppure vaccino a mRNA anti-COVID-19. Nello studio clinico, i partecipanti hanno dovuto osservare un intervallo minimo di 60 giorni prima o dopo la somministrazione di emocomponenti/plasmaderivati o immunoglobuline, per tutta la durata dello studio e fino a conclusione dello stesso, per poter ricevere placebo oppure vaccino a mRNA anti-COVID-19.

La popolazione per l'analisi dell'endpoint primario di efficacia era composta da 36.621 partecipanti di età pari o superiore a 12 anni (18.242 nel gruppo trattato con vaccino a mRNA anti-COVID-19 e 18.379 nel gruppo trattato con placebo) che non avevano presentato evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2 fino ai 7 giorni successivi alla somministrazione della seconda dose. Inoltre, 134 partecipanti erano di età compresa fra 16 e 17 anni (66 nel gruppo trattato con vaccino a mRNA anti-COVID-19 e 68 nel gruppo trattato con placebo), e 1.616 partecipanti erano di età ≥ 75 anni (804 nel gruppo trattato con vaccino a mRNA anti-COVID-19 e 812 nel gruppo trattato con placebo).

Al momento dell'analisi di efficacia primaria, i partecipanti erano stati seguiti per monitorare l'insorgenza di COVID-19 sintomatica per 2.214 persone/anno in totale nel gruppo trattato con vaccino a mRNA anti-COVID-19, e per 2.222 persone/anno in totale nel gruppo trattato con placebo.

Non sono state rilevate differenze cliniche significative in termini di efficacia complessiva del vaccino nei partecipanti a rischio di COVID-19 severa, compresi quelli con 1 o più comorbilità suscettibili di aumentare il rischio di COVID-19 severa (ad es. asma, indice di massa corporea (IMC) ≥ 30 kg/m², malattia polmonare cronica, diabete mellito, ipertensione).

Le informazioni sull'efficacia del vaccino sono presentate nella Tabella 2.

Tabella 2. Efficacia del vaccino – Prima insorgenza di COVID-19 a partire dai 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2 per sottogruppo di età – soggetti senza evidenza di infezione entro i 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2 – popolazione valutabile ai fini dell'efficacia (7 giorni)

Prima insorgenza di COVID-19 a partire dai 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2 in soggetti senza evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2*			
Sottogruppo	Vaccino a mRNA anti-COVID-19 N^a = 18.198 Casi n^{1b} Durata della sorveglianza^c (n^{2d})	Placebo N^a = 18.325 Casi n^{1b} Durata della sorveglianza^c (n^{2d})	% di efficacia del vaccino (IC al 95%)^e
Tutti i partecipanti	8 2,214 (17.411)	162 2,222 (17.511)	95,0 (90,0; 97,9)
16-64 anni	7 1,706 (13.549)	143 1,710 (13.618)	95,1 (89,6; 98,1)
≥ 65 anni	1 0,508 (3.848)	19 0,511 (3.880)	94,7 (66,7; 99,9)
65-74 anni	1 0,406 (3.074)	14 0,406 (3.095)	92,9 (53,1; 99,8)
≥ 75 anni	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1; 100,0)

Nota: i casi confermati sono stati stabiliti utilizzando la tecnica della reazione a catena della polimerasi inversa (*Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction*, RT PCR), e in base alla presenza di almeno 1 sintomo compatibile con COVID-19. [*Definizione di "caso": (presenza di almeno un sintomo tra i seguenti) febbre, tosse di nuova insorgenza o peggiorata, respiro affannoso di nuova insorgenza o peggiorato, brividi, dolore

muscolare di nuova insorgenza o peggiorato, perdita del gusto o dell'olfatto di nuova insorgenza, mal di gola, diarrea o vomito].

- * Nell'analisi sono stati compresi i partecipanti senza evidenza sierologica o virologica (entro i 7 giorni successivi alla somministrazione dell'ultima dose) di infezione pregressa da SARS-CoV-2 (cioè esito negativo del test [sierologico] per anticorpi anti-N alla visita 1, e SARS-CoV-2 non rilevato mediante test di amplificazione degli acidi nucleici (NAAT) [tampone nasale] alle visite 1 e 2), e con NAAT (tampone nasale) negativo a ogni visita non programmata entro i 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2.
- a. N = numero di partecipanti nel gruppo specificato.
- b. n1 = numero di partecipanti che rispondevano alla definizione dell'endpoint.
- c. Durata totale della sorveglianza espressa in 1.000 persone/anno per il determinato endpoint per tutti i partecipanti all'interno di ciascun gruppo a rischio per l'endpoint. Il periodo di tempo per il cumulo dei casi di COVID-19 parte dai 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2 fino alla fine del periodo di sorveglianza.
- d. n2 = numero di partecipanti a rischio per l'endpoint.
- e. L'intervallo di confidenza (IC) a due code per l'efficacia del vaccino è stato ricavato utilizzando il metodo di Clopper e Pearson corretto in funzione della durata della sorveglianza. IC non aggiustato per molteplicità.

L'efficacia del vaccino a mRNA anti-COVID-19 nella prevenzione della prima insorgenza di COVID-19 a partire da 7 giorni dopo la somministrazione della seconda dose, rispetto al placebo, è risultata pari al 94,6% (intervallo di confidenza al 95% compreso fra 89,6% e 97,6%) nei soggetti di età ≥ 16 anni con o senza evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2.

Inoltre, le analisi per sottogruppi dell'endpoint primario di efficacia hanno dimostrato stime puntuali di efficacia paragonabili fra sessi, etnie e fra partecipanti con comorbidità associate a un rischio elevato di COVID-19 severa.

Sono state condotte analisi di efficacia aggiornate con ulteriori casi confermati di COVID-19 raccolti durante il follow-up in cieco controllato verso placebo, equivalenti a un massimo di 6 mesi dopo la somministrazione della seconda dose nella popolazione valutabile ai fini dell'efficacia.

Le informazioni aggiornate sull'efficacia del vaccino sono riportate nella Tabella 3.

Tabella 3. Efficacia del vaccino – Prima insorgenza di COVID-19 a partire dai 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2 per sottogruppo di età – soggetti senza evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2* entro i 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2 – popolazione valutabile ai fini dell'efficacia (7 giorni) durante il periodo di follow-up controllato verso placebo

Sottogruppo	Vaccino a mRNA anti-COVID-19 N^a = 20.998 Casi n^{1b} Durata della sorveglianza^c (n^{2d})	Placebo N^a = 21.096 Casi n^{1b} Durata della sorveglianza^c (n^{2d})	% di efficacia del vaccino (IC al 95%^e)
Tutti i partecipanti ^f	77 6,247 (20.712)	850 6,003 (20.713)	91,3 (89,0; 93,2)
16-64 anni	70 4,859 (15.519)	710 4,654 (15.515)	90,6 (87,9; 92,7)
≥ 65 anni	7 1,233 (4.192)	124 1,202 (4.226)	94,5 (88,3; 97,8)
65-74 anni	6 0,994 (3.350)	98 0,966 (3.379)	94,1 (86,6; 97,9)
≥ 75 anni	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

Nota: i casi confermati sono stati stabiliti utilizzando la tecnica della reazione a catena della polimerasi inversa (*Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction*, RT PCR), e in base alla presenza di almeno 1 sintomo

compatibile con COVID-19 (i sintomi comprendevano: febbre, tosse di nuova insorgenza o peggiorata, respiro affannoso di nuova insorgenza o peggiorato, brividi, dolore muscolare di nuova insorgenza o peggiorato, perdita del gusto o dell'olfatto di nuova insorgenza, mal di gola, diarrea, vomito).

* Nell'analisi sono stati compresi i partecipanti senza evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2 (cioè esito negativo del test [sierologico] per anticorpi anti-N alla visita 1, e SARS-CoV-2 non rilevato mediante NAAT [tampone nasale] alle visite 1 e 2), e con NAAT (tampone nasale) negativo a ogni visita non programmata entro i 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2.

- N = numero di partecipanti nel gruppo specificato.
- n1 = numero di partecipanti che rispondevano alla definizione dell'endpoint.
- Durata totale della sorveglianza espressa in 1.000 persone/anno per il determinato endpoint per tutti i partecipanti all'interno di ciascun gruppo a rischio per l'endpoint. Il periodo di tempo per il cumulo dei casi di COVID-19 parte dai 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2 fino alla fine del periodo di sorveglianza.
- n2 = numero di partecipanti a rischio per l'endpoint.
- L'intervallo di confidenza (IC) al 95% a due code per l'efficacia del vaccino è stato ricavato utilizzando il metodo di Clopper e Pearson corretto in funzione della durata della sorveglianza.
- Compresi i casi confermati in partecipanti di età compresa fra 12 e 15 anni: 0 nel gruppo trattato con vaccino a mRNA anti-COVID-19; 16 nel gruppo trattato con placebo.

Nell'analisi di efficacia aggiornata, l'efficacia del vaccino a mRNA anti-COVID-19 nella prevenzione della prima insorgenza di COVID-19 a partire da 7 giorni dopo la somministrazione della seconda dose, rispetto al placebo, è risultata pari al 91,1% (IC al 95% compreso fra 88,8% e 93,0%) nei partecipanti appartenenti alla popolazione valutabile ai fini dell'efficacia con o senza evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2.

Inoltre, le analisi di efficacia aggiornate per sottogruppi hanno dimostrato stime puntuali di efficacia paragonabili fra sessi, etnie, aree geografiche, e fra partecipanti con comorbidità e obesità, associate a un rischio elevato di COVID-19 severa.

Efficacia nei confronti di COVID-19 severa

Le analisi di efficacia aggiornate degli endpoint secondari di efficacia supportavano il beneficio del vaccino a mRNA anti-COVID-19 nella prevenzione di COVID-19 severa.

A partire dal 13 marzo 2021, l'efficacia del vaccino nei confronti di COVID-19 severa viene presentata unicamente per i partecipanti sia con che senza evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2 (Tabella 4), poiché il computo dei casi di COVID-19 nei partecipanti senza infezione pregressa da SARS-CoV-2 è risultato pari a quello riscontrato nei partecipanti con o senza infezione pregressa da SARS-CoV-2 sia nel gruppo trattato con vaccino a mRNA anti-COVID-19 che nel gruppo trattato con placebo.

Tabella 4. Efficacia del vaccino – Prima insorgenza di COVID-19 severa in soggetti con o senza evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2 in base alla definizione della Food and Drug Administration (FDA)* dopo la somministrazione della dose 1 oppure a partire da 7 giorni dopo la somministrazione della dose 2 durante il follow-up controllato verso placebo

	Vaccino a mRNA anti-COVID-19 Casi n1^a Durata della sorveglianza (n2^b)	Placebo Casi n1^a Durata della sorveglianza (n2^b)	% di efficacia del vaccino (IC al 95%^c)
Dopo la dose 1 ^d	1 8,439 ^e (22.505)	30 8,288 ^e (22.435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 giorni dopo la dose 2 ^f	1 6,522 ^g (21.649)	21 6,404 ^g (21.730)	95,3 (70,9; 99,9)

Nota: i casi confermati sono stati stabiliti utilizzando la tecnica della reazione a catena della polimerasi inversa (*Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction*, RT PCR), e in base alla presenza di almeno 1 sintomo compatibile con COVID-19 (i sintomi comprendevano: febbre, tosse di nuova insorgenza o peggiorata, respiro

affannoso di nuova insorgenza o peggiorato, brividi, dolore muscolare di nuova insorgenza o peggiorato, perdita del gusto o dell'olfatto di nuova insorgenza, mal di gola, diarrea, vomito).

* La malattia da COVID-19 severa è definita dalla FDA come COVID-19 confermata, unitamente alla presenza di almeno uno dei seguenti fattori:

- segni clinici a riposo indicativi di una severa malattia sistemica (frequenza respiratoria ≥ 30 respiri al minuto, frequenza cardiaca ≥ 125 battiti al minuto, saturazione di ossigeno $\leq 93\%$ in aria ambiente e a livello del mare, o un rapporto fra pressione parziale dell'ossigeno nel sangue arterioso e frazione inspirata di ossigeno < 300 mmHg);
 - insufficienza respiratoria [definita come necessità di ricorrere a ossigenoterapia ad alto flusso, ventilazione non invasiva, ventilazione meccanica oppure ossigenazione extracorporea a membrana (ECMO)];
 - evidenza di shock (pressione arteriosa sistolica < 90 mmHg, pressione arteriosa diastolica < 60 mmHg o che richieda l'uso di farmaci vasopressori);
 - disfunzione renale, epatica o neurologica acuta significativa;
 - ricovero in terapia intensiva;
 - decesso.
- a. n_1 = numero di partecipanti che rispondevano alla definizione dell'endpoint.
- b. n_2 = numero di partecipanti a rischio per l'endpoint.
- c. L'intervallo di confidenza (IC) a due code per l'efficacia del vaccino è stato ricavato utilizzando il metodo di Clopper e Pearson corretto in funzione della durata della sorveglianza.
- d. L'efficacia è stata valutata nell'intera popolazione di sicurezza disponibile dopo la dose 1 (popolazione intention-to-treat modificata), che comprendeva tutti i partecipanti randomizzati che avevano ricevuto almeno 1 dose dell'intervento in studio.
- e. Durata totale della sorveglianza espressa in 1.000 persone/anno per il determinato endpoint per tutti i partecipanti all'interno di ciascun gruppo a rischio per l'endpoint. Il periodo di tempo per il cumulo dei casi di COVID-19 parte dalla somministrazione della dose 1 fino alla fine del periodo di sorveglianza.
- f. L'efficacia è stata valutata nella popolazione valutabile ai fini dell'efficacia (7 giorni), che comprendeva tutti i partecipanti eleggibili randomizzati all'interno della finestra temporale predefinita che hanno ricevuto integralmente la(e) dose(i) dell'intervento in studio e non presentano altre deviazioni importanti rispetto al protocollo, secondo quanto stabilito dal medico.
- g. Durata totale della sorveglianza espressa in 1.000 persone/anno per il determinato endpoint per tutti i partecipanti all'interno di ciascun gruppo a rischio per l'endpoint. Il periodo di tempo per il cumulo dei casi di COVID-19 parte dai 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2 fino alla fine del periodo di sorveglianza.

Efficacia e immunogenicità negli adolescenti di età compresa fra 12 e 15 anni – dopo 2 dosi

In un'analisi dello Studio 2 condotta su adolescenti di età compresa fra 12 e 15 anni senza evidenza di infezione pregressa, non sono stati identificati casi tra i 1.005 partecipanti che avevano ricevuto il vaccino, mentre si sono verificati 16 casi tra i 978 partecipanti che avevano ricevuto placebo. La stima puntuale di efficacia risulta pari al 100% (intervallo di confidenza al 95% compreso fra 75,3 e 100,0). Nei partecipanti con o senza evidenza di infezione pregressa si sono verificati 0 casi tra i 1.119 partecipanti che avevano ricevuto il vaccino, e 18 casi tra i 1.110 partecipanti che avevano ricevuto placebo. Anche questo indica che la stima puntuale di efficacia è pari a 100% (intervallo di confidenza al 95% compreso fra 78,1 e 100,0).

Nello Studio 2 è stata condotta un'analisi dei titoli degli anticorpi neutralizzanti SARS-CoV-2 1 mese dopo la somministrazione della dose 2 in un sottogruppo di partecipanti, selezionati in modo casuale, che non presentavano evidenza sierologica o virologica di infezione pregressa da SARS-CoV-2 fino a 1 mese dopo la somministrazione della dose 2, per confrontare la risposta negli adolescenti di età compresa fra 12 e 15 anni ($n = 190$) e quella nei partecipanti di età compresa fra 16 e 25 anni ($n = 170$).

Il rapporto della media geometrica dei titoli anticorpali (GMT) fra la fascia di età compresa fra 12 e 15 anni e la fascia di età compresa fra 16 e 25 anni è risultato pari a 1,76, con un IC al 95% a 2 code compreso fra 1,47 e 2,10. Pertanto, il criterio di non inferiorità fissato a 1,5 volte è risultato soddisfatto, poiché il limite inferiore dell'IC al 95% a due code per il rapporto della media geometrica (GMR) è risultato $> 0,67$.

Immunogenicità nei partecipanti di età pari o superiore a 18 anni – dopo la dose di richiamo (terza dose)

L'efficacia di una dose di richiamo di Comirnaty si basava sulla misurazione del titolo degli anticorpi neutralizzanti anti-SARS-CoV-2 al 50% (NT50) (USA_WA1/2020). Nello Studio 2, le analisi dei valori di NT50 1 mese dopo la somministrazione della dose di richiamo rispetto a 1 mese dopo la somministrazione del ciclo primario in soggetti di età compresa fra 18 e 55 anni senza evidenza sierologica o virologica di infezione pregressa da SARS-CoV-2 entro 1 mese dopo la somministrazione della vaccinazione di richiamo hanno dimostrato la non inferiorità sia in termini di rapporto della media geometrica (GMR) che di differenza nei tassi di sierorisposta. La sierorisposta in un partecipante era definita come il raggiungimento di un aumento ≥ 4 volte del valore di NT50 rispetto al basale (prima del ciclo primario). Queste analisi sono riassunte nella Tabella 5.

Tabella 5. Saggio di neutralizzazione di SARS-CoV-2 - NT50 (titolo)[†] (SARS-CoV-2 USA_WA1/2020) – confronto in termini di GMT e tasso di sierorisposta fra 1 mese dopo la somministrazione della dose di richiamo e 1 mese dopo la somministrazione del ciclo primario – partecipanti di età compresa fra 18 e 55 anni senza evidenza di infezione entro 1 mese dopo la dose di richiamo* – popolazione sottoposta a somministrazione della dose di richiamo, valutabile ai fini dell'immunogenicità[±]

	N	1 mese dopo la dose di richiamo (IC al 95%)	1 mese dopo il ciclo primario (IC al 95%)	1 mese dopo la dose di richiamo/ 1 mese dopo il ciclo primario (IC al 97,5%)	Obiettivo di non inferiorità raggiunto (S/N)
Media geometrica del titolo di neutralizzazione al 50% (GMT^b)	212 ^a	2466,0 ^b (2202,6; 2760,8)	750,6 ^b (656,2; 858,6)	3,29 ^c (2,77; 3,90)	S ^d
Tasso di sierorisposta (%) per il titolo di neutralizzazione al 50%[†]	200 ^e	199 ^f 99,5% (97,2%; 100,0%)	196 ^f 98,0% (95,0%; 99,5%)	1,5% ^g (-0,7%; 3,7% ^h)	S ⁱ

Abbreviazioni: anti-N = anti-nucleoproteina di SARS-CoV-2; GMR = rapporto della media geometrica; GMT = titolo geometrico medio; IC = intervallo di confidenza; LLOQ = limite inferiore di quantificazione; NAAT = test di amplificazione degli acidi nucleici; NT50 = titolo neutralizzante al 50%; SARS-CoV-2 = coronavirus-2 da sindrome respiratoria acuta severa; S/N = sì/no.

[†] La determinazione del valore del NT50 per SARS-CoV-2 è stata effettuata tramite saggio di microneutralizzazione virale SARS-CoV-2 mNeonGreen. Il saggio si avvale di un virus segnalatore fluorescente ricavato dal ceppo USA_WA1/2020, e la lettura della neutralizzazione virale viene effettuata su cellule Vero monostratificate. Il NT50 del campione è espresso come inverso della diluizione del siero richiesta per neutralizzare il 50% del virus.

* Nell'analisi sono stati compresi i partecipanti senza evidenza sierologica o virologica (entro 1 mese dopo la somministrazione di una dose di richiamo di Comirnaty) di infezione pregressa da SARS-CoV-2 (cioè esito negativo del test [sierologico] per anticorpi anti-N e SARS-CoV-2 non rilevato mediante NAAT [tampone nasale]), e con NAAT (tampone nasale) negativo a ogni visita non programmata entro 1 mese dopo la somministrazione della dose di richiamo.

[±] Tutti i partecipanti eleggibili che avevano ricevuto 2 dosi di Comirnaty come da randomizzazione iniziale, con somministrazione della seconda dose all'interno della finestra temporale predefinita (entro 19-42 giorni dopo la dose 1), che avevano ricevuto una dose di richiamo di Comirnaty, che in seguito alla dose di richiamo avevano almeno 1 risultato valido e confermato di un test di immunogenicità condotto tramite prelievo di sangue all'interno di una finestra temporale adeguata (entro 28-42 giorni dopo la dose di richiamo), e che non presentavano altre deviazioni importanti rispetto al protocollo, secondo quanto stabilito dal medico.

a. n = numero di partecipanti con risultati del saggio validi e confermati in corrispondenza di entrambi i punti temporali di campionamento all'interno della finestra temporale specificata.

b. Il calcolo dei GMT e degli IC al 95% a 2 code è stato effettuato elevando a potenza la media logaritmica dei titoli e gli IC corrispondenti (in base alla distribuzione t di Student). I risultati dei saggi inferiori al LLOQ sono stati fissati a $0,5 \times \text{LLOQ}$.

-
- c. Il calcolo dei GMR e degli IC al 97,5% a 2 code è stato effettuato elevando a potenza la differenza media logaritmica del saggio e gli IC corrispondenti (in base alla distribuzione t di Student).
 - d. La non inferiorità si considera dichiarata se il limite inferiore dell'IC al 97,5% a 2 code per il GMR è $>0,67$ e la stima puntuale del GMR è $\geq 0,80$.
 - e. n = numero di partecipanti con risultati validi e confermati per il saggio specificato al basale, 1 mese dopo la seconda dose e 1 mese dopo la dose di richiamo all'interno della finestra temporale specificata. Questi valori rappresentano i denominatori per il calcolo delle percentuali.
 - f. Numero di partecipanti con sierorisposta per il determinato saggio in corrispondenza dello specifico punto temporale di somministrazione/campionamento. IC a 2 code esatto basato sul metodo di Clopper e Pearson.
 - g. Differenza fra le percentuali, espressa come valore percentuale (1 mese dopo la dose di richiamo/1 mese dopo la dose 2).
 - h. IC a 2 code di Wald corretto per la differenza fra le percentuali, espresso come valore percentuale.
 - i. La non inferiorità si considera dichiarata se il limite inferiore dell'IC al 97,5% a 2 code per la differenza percentuale è $>-10\%$.
-

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Comirnaty nella popolazione pediatrica per la prevenzione di COVID-19 (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

Questo medicinale è stato autorizzato con procedura "subordinata a condizioni". Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale. L'Agenzia europea dei medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

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 e tossicità della riproduzione e dello sviluppo.

Tossicità generale

I ratti che avevano ricevuto Comirnaty per via intramuscolare (3 dosi complete destinate all'uomo somministrate una volta a settimana, che generavano livelli relativamente più elevati nei ratti a causa delle differenze di peso corporeo) hanno mostrato edema ed eritema in sede di iniezione, e un incremento dei leucociti (inclusi basofili ed eosinofili) compatibile con una risposta infiammatoria, unitamente a una vacuolizzazione degli epatociti della vena porta, senza evidenza di danno epatico. Tutti gli effetti sono risultati reversibili.

Genotossicità/Potenziale cancerogeno

Non sono stati condotti studi di genotossicità o sul potenziale cancerogeno. Si ritiene che i componenti del vaccino (lipidi e mRNA) non presentino alcun potenziale genotossico.

Tossicità della riproduzione

La valutazione della tossicità della riproduzione e dello sviluppo è stata condotta nei ratti nel corso di uno studio combinato di fertilità e tossicità dello sviluppo, durante il quale femmine di ratto hanno ricevuto Comirnaty per via intramuscolare prima dell'accoppiamento e durante la gestazione (4 dosi complete destinate all'uomo, che generavano livelli relativamente più elevati nei ratti a causa delle differenze di peso corporeo, somministrate dal giorno 21 precedente all'accoppiamento fino al

giorno 20 della gestazione). Sono state osservate risposte anticorpali neutralizzanti verso SARS-CoV-2 nelle madri animali da prima dell'accoppiamento al termine dello studio al giorno 21 dopo la nascita, così come nei feti e nella prole. Non si sono verificati effetti correlati al vaccino in termini di fertilità nelle femmine, gravidanza, sviluppo embrionale/fetale o sviluppo della prole. Non sono disponibili dati su Comirnaty relativi al trasferimento placentare o all'escrezione nel latte materno del vaccino.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

((4-idrossibutil)azanediil)bis(esano-6,1-diil)bis(2-esildecanoato) (ALC-0315)

2-[(polietilenglicole)-2000]-N,N-ditetradecilacetammide (ALC-0159)

1,2-distearoil-sn-glicerolo-3-fosfolina (DSPC)

Colesterolo

Potassio cloruro

Potassio diidrogeno fosfato

Sodio cloruro

Fosfato disodico diidrato

Saccarosio

Acqua per preparazioni iniettabili

Sodio idrossido (per aggiustamento del pH)

Acido cloridrico (per aggiustamento del pH)

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino chiuso

Flaconcino congelato

9 mesi se conservato a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C.

Durante il periodo di validità di 9 mesi, i flaconcini chiusi possono essere conservati e trasportati a una temperatura compresa tra -25 °C e -15 °C per un unico periodo di tempo della durata massima di 2 settimane, e possono essere nuovamente riportati a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C.

Se conservate congelate a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C, le confezioni da 195 flaconcini di vaccino possono essere scongelate a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per 3 ore, oppure è possibile scongelare i singoli flaconcini a temperatura ambiente (non superiore a 30 °C) per 30 minuti.

Flaconcino scongelato

1 mese a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C durante il periodo di validità di 9 mesi.

Durante il periodo di validità di 1 mese a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C, è consentito il trasporto per un massimo di 12 ore.

Prima dell'uso, il flaconcino chiuso può essere conservato fino a 2 ore a una temperatura non superiore a 30 °C.

Dopo lo scongelamento, i flaconcini possono essere maneggiati in condizioni di luce ambientale.

Una volta scongelato, il vaccino non deve essere ricongelato.

Gestione delle escursioni termiche dopo l'estrazione dal congelatore

I dati sulla stabilità indicano che il flaconcino chiuso rimane stabile per un massimo di:

- 24 ore se conservato a temperature comprese tra -3 °C e 2 °C
- 4 ore in totale se conservato a temperature comprese tra 8 °C e 30 °C; questo intervallo di tempo comprende anche le 2 ore a una temperatura non superiore a 30 °C indicate sopra.

Queste informazioni servono a fornire una guida per gli operatori sanitari solo in caso di escursione termica temporanea.

Trasferimenti di flaconcini congelati conservati a temperatura ultra-bassa (<-60 °C)

- Una volta estratti dal congelatore a temperatura ultra-bassa (<-60 °C), i vassoi di flaconcini a coperchio chiuso contenenti 195 flaconcini possono rimanere a temperature non superiori a 25 °C per un massimo di 5 minuti.
- Una volta estratti dal congelatore a temperatura ultra-bassa (<-60 °C), i vassoi di flaconcini a coperchio aperto o i vassoi di flaconcini contenenti meno di 195 flaconcini possono rimanere a temperature non superiori a 25 °C per un massimo di 3 minuti.
- Dopo essere stati nuovamente trasferiti in congelatore in seguito all'esposizione a temperature non superiori a 25 °C, i vassoi di flaconcini devono rimanere in congelatore per almeno 2 ore prima che sia possibile estrarli nuovamente.

Trasferimenti di flaconcini congelati conservati a una temperatura compresa tra -25 °C e -15 °C

- Una volta estratti dal congelatore (a una temperatura compresa tra -25 °C e -15 °C), i vassoi di flaconcini a coperchio chiuso contenenti 195 flaconcini possono rimanere a temperature non superiori a 25 °C per un massimo di 3 minuti.
- Una volta estratti dal congelatore (a una temperatura compresa tra -25 °C e -15 °C), i vassoi di flaconcini a coperchio aperto o i vassoi di flaconcini contenenti meno di 195 flaconcini possono rimanere a temperature non superiori a 25 °C per un massimo di 1 minuto.

Quando un flaconcino viene rimosso dal vassoio, deve essere scongelato per l'uso.

Medicinale diluito

La stabilità chimica e fisica in uso, anche durante il trasporto, è stata dimostrata per 6 ore a una temperatura compresa tra 2 °C e 30 °C in seguito a diluizione con soluzione iniettabile di sodio cloruro da 9 mg/mL (0,9%). Da un punto di vista microbiologico, salvo che il metodo di diluizione escluda il rischio di contaminazione microbica, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non viene utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione prima del suo impiego sono di responsabilità dell'operatore.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in congelatore a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Durante la conservazione, ridurre al minimo l'esposizione alla luce ambientale, ed evitare l'esposizione alla luce solare diretta e alla luce ultravioletta.

Per le condizioni di conservazione dopo lo scongelamento e la diluizione vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

0,45 mL di concentrato in flaconcino multidose trasparente da 2 mL (vetro di tipo I) con tappo (gomma bromobutilica sintetica) e capsula di chiusura rimovibile in plastica viola con sigillo in alluminio. Ogni flaconcino contiene 6 dosi (vedere paragrafo 6.6).

Confezione da 195 flaconcini.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Istruzioni per la manipolazione

Comirnaty deve essere preparato da un operatore sanitario adottando tecniche asettiche, per garantire la sterilità della dispersione preparata.

**VERIFICA DELLA DOSE DI COMIRNATY 30 MICROGRAMMI/DOSE
CONCENTRATO PER DISPERSIONE INIETTABILE (ADULTI E BAMBINI ≥ 12 ANNI)**



**Capsula di
chiusura viola**

- Verificare che il flaconcino abbia una capsula di chiusura in plastica viola.
- Se il flaconcino ha una capsula di chiusura in plastica grigia, fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto di Comirnaty 30 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile.
- Se il flaconcino ha una capsula di chiusura in plastica arancione, fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto di Comirnaty 10 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile.

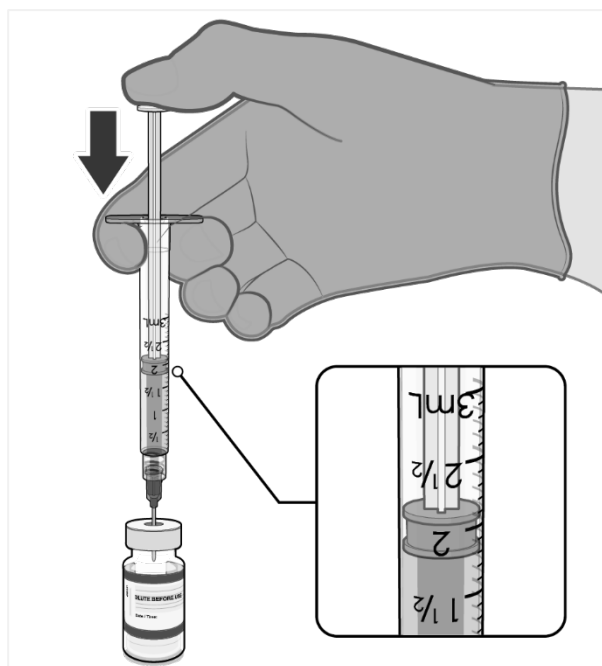
**SCONGELAMENTO PRIMA DELLA DILUIZIONE DI COMIRNATY
30 MICROGRAMMI/DOSE CONCENTRATO PER DISPERSIONE INIETTABILE
(ADULTI E BAMBINI ≥ 12 ANNI)**



**Non più di 2 ore a
temperatura
ambiente
(fino a 30 °C)**

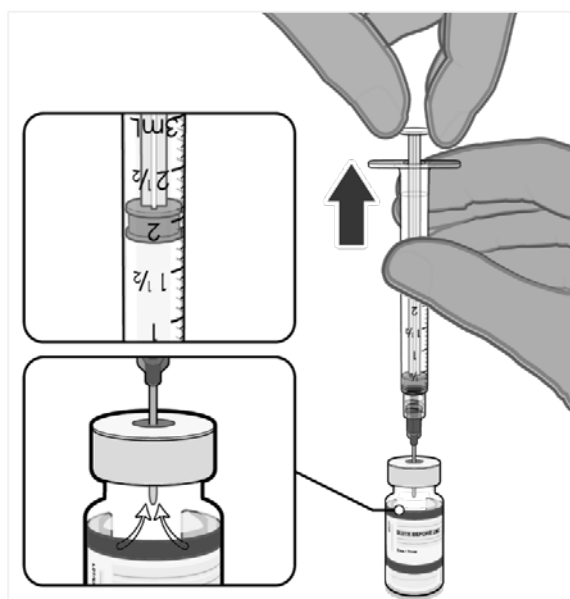
- Il flaconcino multidose viene conservato in congelatore e deve essere scongelato prima della diluizione. I flaconcini congelati devono essere trasferiti in un ambiente a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per scongelarsi. Possono essere necessarie 3 ore per scongelare una confezione da 195 flaconcini. In alternativa, è possibile scongelare i flaconcini congelati per 30 minuti a una temperatura non superiore a 30 °C per l'uso immediato.
- Il flaconcino chiuso può essere conservato fino a 1 mese a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C durante il periodo di validità di 9 mesi. Durante il periodo di validità di 1 mese a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C, è consentito il trasporto per un massimo di 12 ore.
- Attendere che il flaconcino scongelato raggiunga la temperatura ambiente. Prima dell'uso, il flaconcino chiuso può essere conservato fino a 2 ore a una temperatura non superiore a 30 °C. Dopo lo scongelamento, i flaconcini possono essere maneggiati in condizioni di luce ambientale.
- Capovolgere delicatamente il flaconcino per 10 volte prima della diluizione. Non agitare.
- Prima della diluizione, la dispersione scongelata può contenere particelle amorfe opache, di colore da bianco a biancastro.

DILUIZIONE DI COMIRNATY 30 MICROGRAMMI/DOSE CONCENTRATO PER DISPERSIONE INIETTABILE (ADULTI E BAMBINI ≥ 12 ANNI)



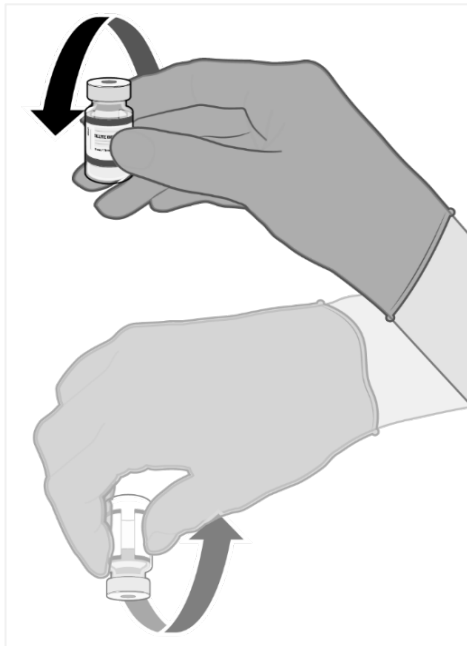
1,8 mL di soluzione iniettabile di sodio cloruro allo 0,9%

- Il vaccino scongelato deve essere diluito all'interno del flaconcino originale con 1,8 mL di soluzione iniettabile di sodio cloruro da 9 mg/mL (0,9%), utilizzando un ago calibro 21 (o più sottile) e adottando tecniche asettiche.



Tirare indietro lo stantuffo fino a 1,8 mL per rimuovere l'aria dal flaconcino.

- Stabilizzare la pressione nel flaconcino prima di rimuovere l'ago dal tappo del flaconcino, aspirando 1,8 mL di aria nella siringa del solvente vuota.



Delicatamente per 10 volte

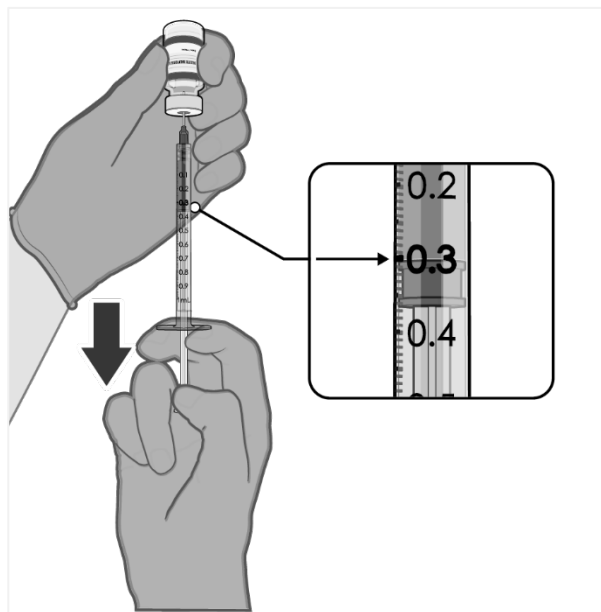
- Capovolgere delicatamente la dispersione diluita per 10 volte. Non agitare.
- Il vaccino diluito deve apparire come una dispersione di colore biancastro, priva di particelle visibili. In presenza di particelle o in caso di alterazione del colore, non utilizzare il vaccino diluito.



**Annotare adeguatamente data e ora di scadenza della dispersione diluita.
Utilizzare entro 6 ore dalla diluizione.**

- Dopo la diluizione, annotare adeguatamente sui flaconcini data e ora di scadenza della dispersione diluita (6 ore dalla diluizione).
- Dopo la diluizione, conservare a una temperatura compresa tra 2 °C e 30 °C, e utilizzare entro 6 ore, comprensive dell'eventuale tempo di trasporto.
- Non congelare né agitare la dispersione diluita. Se refrigerata, attendere che la dispersione diluita raggiunga la temperatura ambiente prima dell'uso.

**PREPARAZIONE DELLE SINGOLE DOSI DA 0,3 mL DI COMIRNATY
30 MICROGRAMMI/DOSE CONCENTRATO PER DISPERSIONE INIETTABILE
(ADULTI E BAMBINI ≥ 12 ANNI)**



0,3 mL di vaccino diluito

- Dopo la diluizione, il flaconcino contiene 2,25 mL, dai quali è possibile estrarre 6 dosi da 0,3 mL.
- Adottando tecniche asettiche, pulire il tappo del flaconcino con un tampone disinfettante monouso.
- Aspirare 0,3 mL di Comirnaty.

Per estrarre 6 dosi da un singolo flaconcino, è necessario utilizzare siringhe e/o aghi di precisione (basso volume morto). L'insieme di siringa e ago di precisione deve avere un volume morto non superiore a 35 microlitri.

In caso di utilizzo di siringhe e aghi standard, il volume residuo potrebbe non essere sufficiente per estrarre una sesta dose da un singolo flaconcino.

- Ogni dose deve contenere 0,3 mL di vaccino.
- Se la quantità di vaccino rimanente all'interno del flaconcino non è sufficiente a garantire una dose completa da 0,3 mL, gettare il flaconcino e l'eventuale volume in eccesso.
- Gettare l'eventuale vaccino non utilizzato entro 6 ore dalla diluizione.

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

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Germania
Tel: +49 6131 9084-0
Fax: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

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

EU/1/20/1528/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 21 dicembre 2020

Data del rinnovo più recente: 3 novembre 2021

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

▼ 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

Comirnaty 30 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile
Vaccino a mRNA anti-COVID-19 (modificato a livello dei nucleosidi)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Flaconcino multidose. Non diluire prima dell'uso.

Ogni flaconcino (2,25 mL) contiene 6 dosi da 0,3 mL, vedere paragrafi 4.2 e 6.6.

Ogni dose (0,3 mL) contiene 30 microgrammi di tozinameran, un vaccino a mRNA anti-COVID-19 (inserito in nanoparticelle lipidiche).

Tozinameran è un RNA messaggero (mRNA) a singola elica con *capping* in 5', prodotto mediante trascrizione *in vitro* senza l'ausilio di cellule (*cell-free*) dai corrispondenti DNA stampo, che codifica per la proteina virale spike (S) di SARS-CoV-2.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Dispersione per preparazione iniettabile.

Il vaccino si presenta come una dispersione congelata di colore da bianco a biancastro (pH: 6,9-7,9).

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Comirnaty 30 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile 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 in accordo con le raccomandazioni ufficiali.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Soggetti di età pari o superiore a 12 anni

Comirnaty viene somministrato per via intramuscolare come ciclo primario di 2 dosi (da 0,3 mL ciascuna). Si raccomanda di somministrare la seconda dose 3 settimane dopo la prima dose (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

È possibile somministrare una dose di richiamo (terza dose) di Comirnaty per via intramuscolare almeno 6 mesi dopo la seconda dose a soggetti di età pari o superiore a 18 anni. La decisione in merito alle tempistiche e ai destinatari della terza dose di Comirnaty deve essere presa sulla base dei dati

disponibili sull'efficacia del vaccino, tenendo in considerazione la limitata disponibilità di dati relativi alla sicurezza (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

L'intercambiabilità di Comirnaty con vaccini anti-COVID-19 di altri produttori per completare il ciclo primario di vaccinazione o la dose di richiamo (terza dose) non è stata stabilita. I soggetti che hanno ricevuto 1 dose di Comirnaty devono ricevere una seconda dose di Comirnaty per completare il ciclo primario di vaccinazione e per eventuali dosi aggiuntive. Le dosi di Comirnaty 30 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile dopo diluizione e Comirnaty 30 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile sono considerate intercambiabili.

Soggetti severamente immunocompromessi di età pari o superiore a 12 anni

È possibile somministrare una terza dose almeno 28 giorni dopo la seconda dose a soggetti severamente immunocompromessi (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

È disponibile una formulazione pediatrica per i bambini di età compresa fra 5 e 11 anni (cioè da 5 a meno di 12 anni di età). Per i dettagli, fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto per Comirnaty 10 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile.

Anziani

Non è necessario alcun aggiustamento posologico nei soggetti anziani di età ≥ 65 anni. La sicurezza e l'immunogenicità di una dose di richiamo (terza dose) di Comirnaty in soggetti di età pari o superiore a 65 anni si basano sui dati relativi alla sicurezza e all'immunogenicità negli adulti di età compresa fra 18 e 55 anni.

Modo di somministrazione

Comirnaty 30 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile deve essere somministrato per via intramuscolare (vedere paragrafo 6.6). Non diluire prima dell'uso.

I flaconcini di Comirnaty contengono 6 dosi da 0,3 mL di vaccino. Per estrarre 6 dosi da un singolo flaconcino, è necessario utilizzare siringhe e/o aghi di precisione (basso volume morto). L'insieme di siringa e ago di precisione deve avere un volume morto non superiore a 35 microlitri. In caso di utilizzo di siringhe e aghi standard, il volume residuo potrebbe non essere sufficiente per estrarre una sesta dose da un singolo flaconcino. Indipendentemente dal tipo di siringa e di ago:

- ogni dose deve contenere 0,3 mL di vaccino;
- se la quantità di vaccino rimanente all'interno del flaconcino non è sufficiente a garantire una dose completa da 0,3 mL, gettare il flaconcino e l'eventuale volume in eccesso;
- non mescolare residui di vaccino provenienti da flaconcini diversi.

La sede preferita è la regione deltoidea del braccio.

Il vaccino non deve essere iniettato per via endovenosa, sottocutanea o intradermica.

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

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

Per le istruzioni relative allo scongelamento, alla manipolazione e allo 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 casi di anafilassi. Devono essere sempre immediatamente disponibili trattamento e assistenza medici adeguati nel caso di comparsa di una reazione anafilattica in seguito alla somministrazione del vaccino.

Dopo la vaccinazione si raccomanda un attento monitoraggio per almeno 15 minuti. Non somministrare la seconda dose del vaccino a soggetti che abbiano manifestato anafilassi alla prima dose di Comirnaty.

Miocardite e pericardite

Dopo la vaccinazione con Comirnaty è presente un aumento del rischio di sviluppare miocardite e pericardite. Queste condizioni possono svilupparsi entro pochi giorni dalla vaccinazione e si sono verificate principalmente entro 14 giorni. Sono state osservate più spesso dopo la seconda dose di vaccino e nei maschi più giovani (vedere paragrafo 4.8). I dati disponibili suggeriscono che il decorso della miocardite e della pericardite dopo la vaccinazione non è diverso da quello della miocardite o della pericardite in generale

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

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

Il rischio di miocardite in seguito a una terza dose di Comirnaty non è ancora stato caratterizzato.

Reazioni correlate all'ansia

In associazione alla procedura di vaccinazione stessa possono verificarsi reazioni correlate all'ansia, incluse reazioni vasovagali (sincope), iperventilazione o reazioni correlate allo stress (ad es. capogiro, palpitazioni, aumenti della frequenza cardiaca, alterazioni della pressione arteriosa, sensazioni di formicolio, sudorazione). Le reazioni correlate allo stress sono temporanee e si risolvono spontaneamente. Ai soggetti deve essere raccomandato di segnalare eventuali sintomi all'operatore addetto alla vaccinazione, perché possa valutarli. È importante che vengano adottate precauzioni per evitare lesioni da svenimento.

Malattia concomitante

La vaccinazione deve essere rimandata nei soggetti affetti da uno stato febbrile acuto severo o da un'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 tutte le iniezioni intramuscolari, il vaccino deve essere somministrato con cautela nei soggetti sottoposti a terapia anticoagulante oppure affetti da trombocitopenia o qualsiasi disturbo della coagulazione (ad es. emofilia), poiché in questi soggetti possono verificarsi sanguinamenti o lividi a seguito di una somministrazione intramuscolare.

Soggetti immunocompromessi

L'efficacia e la sicurezza del vaccino non sono state valutate nei soggetti immunocompromessi, compresi quelli in terapia immunosoppressiva. L'efficacia di Comirnaty potrebbe essere inferiore nei soggetti immunocompromessi.

La raccomandazione di considerare una terza dose in soggetti severamente immunocompromessi si basa su un'evidenza sierologica limitata ricavata da una serie di casi in letteratura sulla gestione clinica di pazienti con immunocompromissione iatrogena in seguito a trapianto di organo solido (vedere paragrafo 4.2).

Durata della protezione

La durata della protezione offerta dal vaccino non è nota; sono tuttora in corso studi clinici volti a stabilirla.

Limitazioni dell'efficacia del vaccino

Come per tutti i vaccini, la vaccinazione con Comirnaty potrebbe non proteggere tutti coloro che lo ricevono. I soggetti potrebbero non essere completamente protetti fino a 7 giorni dopo la seconda dose del vaccino.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

La somministrazione concomitante di Comirnaty con altri vaccini non è stata studiata.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di Comirnaty in donne in gravidanza sono in numero limitato. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3). La somministrazione di Comirnaty durante la gravidanza deve essere presa in considerazione solo se i potenziali benefici sono superiori ai potenziali rischi per la madre e per il feto.

Allattamento

Non è noto se Comirnaty sia escreto nel latte materno.

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

Comirnaty 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 influenzare temporaneamente la capacità di guidare veicoli o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza di Comirnaty è stata valutata in soggetti di età pari o superiore a 12 anni nel corso di 2 studi clinici che hanno coinvolto 23.205 partecipanti (di cui 22.074 di età pari o superiore a 16 anni e

1.131 adolescenti di età compresa fra 12 e 15 anni) i quali hanno ricevuto almeno una dose di Comirnaty.

Il profilo di sicurezza complessivo di Comirnaty negli adolescenti di età compresa fra 12 e 15 anni si è dimostrato simile a quello osservato nei partecipanti di età pari o superiore a 16 anni.

Inoltre, 306 soggetti già arruolati, di età compresa fra 18 e 55 anni, partecipanti alla fase 3, hanno ricevuto una dose di richiamo (terza dose) di Comirnaty circa 6 mesi dopo la somministrazione della seconda dose. Il profilo di sicurezza complessivo della dose di richiamo (terza dose) si è dimostrato simile a quello osservato dopo 2 dosi.

Soggetti di età pari o superiore a 16 anni – dopo 2 dosi

Nello Studio 2, un totale di 22.026 partecipanti di età pari o superiore a 16 anni ha ricevuto almeno 1 dose di Comirnaty, mentre un totale di 22.021 partecipanti di età pari o superiore a 16 anni ha ricevuto placebo (compresi 138 e 145 adolescenti di 16 e 17 anni di età, rispettivamente nel gruppo trattato con vaccino e nel gruppo trattato con placebo). Un totale di 20.519 partecipanti di età pari o superiore a 16 anni ha ricevuto 2 dosi di Comirnaty.

Al momento dell'analisi dello Studio 2, con la data limite del 13 marzo 2021 per il periodo di follow-up in cieco controllato verso placebo fino alle date di apertura del cieco per i partecipanti, un totale di 25.651 (58,2%) partecipanti (13.031 trattati con Comirnaty e 12.620 trattati con placebo) di età pari o superiore a 16 anni, è stato seguito per ≥ 4 mesi dopo la seconda dose. Erano inclusi un totale di 15.111 partecipanti (7.704 trattati con Comirnaty e 7.407 trattati con placebo) di età compresa fra 16 e 55 anni, e un totale di 10.540 partecipanti (5.327 trattati con Comirnaty e 5.213 trattati con placebo) di età pari o superiore a 56 anni.

Le reazioni avverse più frequenti nei soggetti di età pari o superiore a 16 anni che avevano ricevuto 2 dosi sono state dolore in sede di iniezione (>80%), stanchezza (>60%), cefalea (>50%), mialgia (>40%), brividi (>30%), artralgia (>20%), piressia e tumefazione in sede di iniezione (>10%). Tali reazioni sono state generalmente di intensità da lieve a moderata e si sono risolte entro pochi giorni dalla vaccinazione. Una frequenza leggermente inferiore di reazioni di reattogenicità è stata associata ad un'età maggiore.

Il profilo di sicurezza in 545 soggetti di età pari o superiore a 16 anni che hanno ricevuto Comirnaty, risultati positivi al SARS-CoV-2 al basale, si è dimostrato simile a quello osservato nella popolazione generale.

Adolescenti di età compresa fra 12 e 15 anni – dopo 2 dosi

In un'analisi dello Studio 2, basata sui dati raccolti fino alla data limite del 13 marzo 2021, 2.260 adolescenti (1.131 trattati con Comirnaty e 1.129 trattati con placebo) avevano un'età compresa fra 12 e 15 anni. Di questi, 1.308 adolescenti (660 trattati con Comirnaty e 648 trattati con placebo) sono stati seguiti per almeno 2 mesi dopo la somministrazione della seconda dose di Comirnaty. La valutazione della sicurezza dello Studio 2 è tuttora in corso.

Le reazioni avverse più frequenti negli adolescenti di età compresa fra 12 e 15 anni che avevano ricevuto 2 dosi sono state dolore in sede di iniezione (>90%), stanchezza e cefalea (>70%), mialgia e brividi (>40%), artralgia e piressia (>20%).

Partecipanti di età pari o superiore a 18 anni – dopo la dose di richiamo (terza dose)

Dei partecipanti alla fase 2/3 dello Studio 2, un sottogruppo di 306 adulti di età compresa fra 18 e 55 anni, che avevano completato il ciclo originale di 2 dosi di Comirnaty, ha ricevuto una dose di richiamo (terza dose) di Comirnaty circa 6 mesi (intervallo: 4,8-8,0 mesi) dopo la somministrazione della seconda dose.

Le reazioni avverse più frequenti nei partecipanti di età compresa fra 18 e 55 anni sono state dolore in sede di iniezione (>80%), stanchezza (>60%), cefalea (>40%), mialgia (>30%), brividi e artralgia (>20%).

Tabella delle reazioni avverse derivanti dagli studi clinici e dall'esperienza post-autorizzativa in soggetti di età pari o superiore a 12 anni

Le reazioni avverse osservate nel corso degli studi clinici sono elencate sotto, in base alle 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).

Tabella 1. Reazioni avverse derivanti dagli studi clinici con Comirnaty e dall'esperienza post-autorizzativa in soggetti di età pari o superiore a 12 anni

Classificazione per sistemi e organi	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)
Patologie del sistema emolinfopoietico			Linfoadenopatia ^a			
Disturbi del sistema immunitario			Reazioni di ipersensibilità (ad es. eruzione cutanea, prurito, orticaria ^b , angioedema ^b)			Anafilassi
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Appetito ridotto			
Disturbi psichiatrici			Insonnia			
Patologie del sistema nervoso	Cefalea		Letargia	Paralisi facciale periferica acuta ^c		
Patologie cardiache					Miocardite ^d , pericardite ^d	
Patologie gastrointestinali	Diarrea ^d	Nausea, vomito ^d				
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			Iperidrosi, sudorazioni notturne			Eritema multiforme ^d
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Artralgia, mialgia		Dolore a un arto ^e			

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune (≥1/10)	Comune (≥1/100, <1/10)	Non comune (≥1/1.000, <1/100)	Raro (≥1/10.000, <1/1.000)	Molto raro (<1/10.000)	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Dolore in sede di iniezione, stanchezza, brividi, piressia ^f , tumefazione in sede di iniezione	Arrossamento in sede di iniezione	Astenia, malessere, prurito in sede di iniezione			Tumefazione estesa dell'arto vaccinato ^d , gonfiore del viso ^g

- È stata osservata una frequenza maggiore di linfadenopatia (5,2% vs 0,4%) nei partecipanti che hanno ricevuto una dose di richiamo (terza dose) rispetto ai partecipanti che hanno ricevuto 2 dosi.
- Orticaria e angioedema sono classificate nella categoria di frequenza 'Raro'.
- Per tutta la durata del periodo di follow-up sulla sicurezza dello studio clinico fino al 14 novembre 2020, è stata segnalata paralisi (o paresi) facciale periferica acuta in quattro partecipanti nel gruppo trattato con vaccino a mRNA anti-COVID-19. L'insorgenza di paralisi facciale è avvenuta 37 giorni dopo la prima dose (il partecipante non ha ricevuto la seconda dose), e 3 e 48 giorni dopo la seconda dose. Non sono stati segnalati casi di paralisi (o paresi) facciale periferica acuta nel gruppo trattato con placebo.
- Reazione avversa determinata successivamente all'autorizzazione all'immissione in commercio.
- Riferito al braccio nel quale è stata effettuata la vaccinazione.
- È stata osservata una frequenza maggiore di piressia in seguito alla seconda dose rispetto alla prima dose.
- Successivamente all'immissione in commercio è stato segnalato gonfiore del viso in soggetti riceventi il vaccino sottoposti in passato a iniezioni a base di filler dermici.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Miocardite

L'aumento del rischio di miocardite dopo la vaccinazione con Comirnaty è maggiore nei maschi più giovani (vedere paragrafo 4.4).

Due ampi studi farmacoepidemiologici europei hanno stimato l'eccesso di rischio nei maschi più giovani dopo la seconda dose di Comirnaty. Uno studio ha mostrato che, in una finestra temporale di 7 giorni dopo la seconda dose, si sono verificati circa 0,265 casi in più (IC al 95 % 0,255-0,275) di miocardite in maschi di età compresa tra 12 e 29 anni su 10 000 rispetto a persone non esposte. In un altro studio, in una finestra temporale di 28 giorni dopo la seconda dose, si sono verificati 0,57 casi in più (IC al 95 % 0,39-0,75) di miocardite in maschi di età compresa tra 16 e 24 anni su 10 000 rispetto a persone non esposte.

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

I dati relativi al sovradosaggio sono stati ricavati da 52 partecipanti inclusi nello studio clinico che avevano ricevuto 58 microgrammi di Comirnaty a causa di un errore di diluizione. Nei soggetti vaccinati non è stato osservato alcun incremento della reattogenicità o delle reazioni avverse.

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: vaccini, altri vaccini virali, codice ATC: J07BX03

Meccanismo d'azione

L'RNA messaggero modificato a livello dei nucleosidi presente in Comirnaty (tozinameran) è formulato in nanoparticelle lipidiche, per consentire il rilascio dell'RNA non replicante all'interno delle cellule ospiti e dirigere l'espressione transitoria dell'antigene S di SARS-CoV-2. L'mRNA codifica per una proteina S intera ancorata alla membrana, con due mutazioni puntiformi a livello dell'elica centrale. La mutazione di questi due aminoacidi in prolina stabilizza la proteina S in conformazione di prefusione, antigenicamente preferenziale. Il vaccino induce sia una risposta anticorpale neutralizzante che una risposta immunitaria cellulo-mediata verso l'antigene delle proteine spike (S), che possono contribuire a proteggere contro COVID-19.

Efficacia

Lo Studio 2 è uno studio multicentrico, multinazionale, randomizzato, controllato verso placebo, in cieco per l'osservatore, di fase 1/2/3 per la determinazione della dose, la selezione di un potenziale vaccino e la valutazione dell'efficacia, condotto su soggetti di età pari o superiore a 12 anni. La randomizzazione è stata stratificata per fasce d'età: da 12 a 15 anni, da 16 a 55 anni, o da 56 anni in poi, con almeno il 40% dei partecipanti nella fascia d'età ≥ 56 anni. Dallo studio sono stati esclusi i soggetti immunocompromessi e quelli con pregressa diagnosi clinica o microbiologica di COVID-19. Sono stati inclusi i soggetti con malattia stabile preesistente (definita come malattia che non avesse richiesto una modifica sostanziale della terapia né il ricovero in ospedale a causa di un peggioramento della malattia nelle 6 settimane precedenti l'arruolamento), e quelli con infezione nota e stabile da virus dell'immunodeficienza umana (HIV), da virus dell'epatite C (HCV) o da virus dell'epatite B (HBV).

Efficacia nei partecipanti di età pari o superiore a 16 anni – dopo 2 dosi

Nella parte di fase 2/3 dello Studio 2, sulla base dei dati raccolti fino al 14 novembre 2020, circa 44.000 partecipanti sono stati randomizzati in numero uguale a ricevere 2 dosi di vaccino a mRNA anti-COVID-19 oppure placebo. Nelle analisi di efficacia sono stati inclusi i partecipanti che avevano ricevuto la seconda vaccinazione a distanza di 19-42 giorni dalla prima vaccinazione. La maggior parte (93,1%) di coloro che avevano ricevuto il vaccino ha ricevuto la seconda dose da 19 giorni a 23 giorni dopo la dose 1. È previsto il monitoraggio dei partecipanti fino a 24 mesi dopo la dose 2, per valutare la sicurezza e l'efficacia contro COVID-19. Nello studio clinico, i partecipanti hanno dovuto osservare un intervallo minimo di 14 giorni prima e dopo la somministrazione di un vaccino antinfluenzale per poter ricevere placebo oppure vaccino a mRNA anti-COVID-19. Nello studio clinico, i partecipanti hanno dovuto osservare un intervallo minimo di 60 giorni prima o dopo la somministrazione di emocomponenti/plasmaderivati o immunoglobuline, per tutta la durata dello studio e fino a conclusione dello stesso, per poter ricevere placebo oppure vaccino a mRNA anti-COVID-19.

La popolazione per l'analisi dell'endpoint primario di efficacia era composta da 36.621 partecipanti di età pari o superiore a 12 anni (18.242 nel gruppo trattato con vaccino a mRNA anti-COVID-19 e 18.379 nel gruppo trattato con placebo) che non avevano presentato evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2 fino ai 7 giorni successivi alla somministrazione della seconda dose. Inoltre, 134 partecipanti erano di età compresa fra 16 e 17 anni (66 nel gruppo trattato con vaccino a mRNA anti-COVID-19 e 68 nel gruppo trattato con placebo), e 1.616 partecipanti erano di età ≥ 75 anni (804 nel gruppo trattato con vaccino a mRNA anti-COVID-19 e 812 nel gruppo trattato con placebo).

Al momento dell'analisi di efficacia primaria, i partecipanti erano stati seguiti per monitorare l'insorgenza di COVID-19 sintomatica per 2.214 persone/anno in totale nel gruppo trattato con vaccino a mRNA anti-COVID-19, e per 2.222 persone/anno in totale nel gruppo trattato con placebo.

Non sono state rilevate differenze cliniche significative in termini di efficacia complessiva del vaccino nei partecipanti a rischio di COVID-19 severa, compresi quelli con 1 o più comorbidità suscettibili di aumentare il rischio di COVID-19 severa (ad es. asma, indice di massa corporea (IMC) ≥ 30 kg/m², malattia polmonare cronica, diabete mellito, ipertensione).

Le informazioni sull'efficacia del vaccino sono presentate nella Tabella 2.

Tabella 2. Efficacia del vaccino – Prima insorgenza di COVID-19 a partire dai 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2 per sottogruppo di età – soggetti senza evidenza di infezione entro i 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2 – popolazione valutabile ai fini dell'efficacia (7 giorni)

Prima insorgenza di COVID-19 a partire dai 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2 in soggetti senza evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2*			
Sottogruppo	Vaccino a mRNA anti-COVID-19 N^a = 18.198 Casi n1^b Durata della sorveglianza^c (n2^d)	Placebo N^a = 18.325 Casi n1^b Durata della sorveglianza^c (n2^d)	% di efficacia del vaccino (IC al 95%)^e
Tutti i partecipanti	8 2,214 (17.411)	162 2,222 (17.511)	95,0 (90,0; 97,9)
16-64 anni	7 1,706 (13.549)	143 1,710 (13.618)	95,1 (89,6; 98,1)
≥ 65 anni	1 0,508 (3.848)	19 0,511 (3.880)	94,7 (66,7; 99,9)
65-74 anni	1 0,406 (3.074)	14 0,406 (3.095)	92,9 (53,1; 99,8)
≥ 75 anni	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1; 100,0)

Nota: i casi confermati sono stati stabiliti utilizzando la tecnica della reazione a catena della polimerasi inversa (*Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction*, RT PCR), e in base alla presenza di almeno 1 sintomo compatibile con COVID-19. [*Definizione di "caso": (presenza di almeno un sintomo tra i seguenti) febbre, tosse di nuova insorgenza o peggiorata, respiro affannoso di nuova insorgenza o peggiorato, brividi, dolore muscolare di nuova insorgenza o peggiorato, perdita del gusto o dell'olfatto di nuova insorgenza, mal di gola, diarrea o vomito].

* Nell'analisi sono stati compresi i partecipanti senza evidenza sierologica o virologica (entro i 7 giorni successivi alla somministrazione dell'ultima dose) di infezione pregressa da SARS-CoV-2 (cioè esito negativo del test [sierologico] per anticorpi anti-N alla visita 1, e SARS-CoV-2 non rilevato mediante test di amplificazione degli acidi nucleici (NAAT) [tampone nasale] alle visite 1 e 2), e con NAAT (tampone nasale) negativo a ogni visita non programmata entro i 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2.

a. N = numero di partecipanti nel gruppo specificato.

b. n1 = numero di partecipanti che rispondevano alla definizione dell'endpoint.

c. Durata totale della sorveglianza espressa in 1.000 persone/anno per il determinato endpoint per tutti i partecipanti all'interno di ciascun gruppo a rischio per l'endpoint. Il periodo di tempo per il cumulo dei casi di COVID-19 parte dai 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2 fino alla fine del periodo di sorveglianza.

d. n2 = numero di partecipanti a rischio per l'endpoint.

e. L'intervallo di confidenza (IC) a due code per l'efficacia del vaccino è stato ricavato utilizzando il metodo di Clopper e Pearson corretto in funzione della durata della sorveglianza. IC non aggiustato per molteplicità.

L'efficacia del vaccino a mRNA anti-COVID-19 nella prevenzione della prima insorgenza di COVID-19 a partire da 7 giorni dopo la somministrazione della seconda dose, rispetto al placebo, è risultata pari al 94,6% (intervallo di confidenza al 95% compreso fra 89,6% e 97,6%) nei soggetti di età ≥ 16 anni con o senza evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2.

Inoltre, le analisi per sottogruppi dell'endpoint primario di efficacia hanno dimostrato stime puntuali di efficacia paragonabili fra sessi, etnie e fra partecipanti con comorbilità associate a un rischio elevato di COVID-19 severa.

Sono state condotte analisi di efficacia aggiornate con ulteriori casi confermati di COVID-19 raccolti durante il follow-up in cieco controllato verso placebo, equivalenti a un massimo di 6 mesi dopo la somministrazione della seconda dose nella popolazione valutabile ai fini dell'efficacia.

Le informazioni aggiornate sull'efficacia del vaccino sono riportate nella Tabella 3.

Tabella 3. Efficacia del vaccino – Prima insorgenza di COVID-19 a partire dai 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2 per sottogruppo di età – soggetti senza evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2* entro i 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2 – popolazione valutabile ai fini dell'efficacia (7 giorni) durante il periodo di follow-up controllato verso placebo

Sottogruppo	Vaccino a mRNA anti-COVID-19 N ^a = 20.998 Casi n ^{1b} Durata della sorveglianza ^c (n2 ^d)	Placebo N ^a = 21.096 Casi n ^{1b} Durata della sorveglianza ^c (n2 ^d)	% di efficacia del vaccino (IC al 95% ^e)
Tutti i partecipanti ^f	77 6,247 (20.712)	850 6,003 (20.713)	91,3 (89,0; 93,2)
16-64 anni	70 4,859 (15.519)	710 4,654 (15.515)	90,6 (87,9; 92,7)
≥ 65 anni	7 1,233 (4.192)	124 1,202 (4.226)	94,5 (88,3; 97,8)
65-74 anni	6 0,994 (3.350)	98 0,966 (3.379)	94,1 (86,6; 97,9)
≥ 75 anni	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

Nota: i casi confermati sono stati stabiliti utilizzando la tecnica della reazione a catena della polimerasi inversa (*Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction*, RT PCR), e in base alla presenza di almeno 1 sintomo compatibile con COVID-19 (i sintomi comprendevano: febbre, tosse di nuova insorgenza o peggiorata, respiro affannoso di nuova insorgenza o peggiorato, brividi, dolore muscolare di nuova insorgenza o peggiorato, perdita del gusto o dell'olfatto di nuova insorgenza, mal di gola, diarrea, vomito).

* Nell'analisi sono stati compresi i partecipanti senza evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2 (cioè esito negativo del test [sierologico] per anticorpi anti-N alla visita 1, e SARS-CoV-2 non rilevato mediante NAAT [tampone nasale] alle visite 1 e 2), e con NAAT (tampone nasale) negativo a ogni visita non programmata entro i 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2.

- N = numero di partecipanti nel gruppo specificato.
- n1 = numero di partecipanti che rispondevano alla definizione dell'endpoint.
- Durata totale della sorveglianza espressa in 1.000 persone/anno per il determinato endpoint per tutti i partecipanti all'interno di ciascun gruppo a rischio per l'endpoint. Il periodo di tempo per il cumulo dei casi di COVID-19 parte dai 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2 fino alla fine del periodo di sorveglianza.
- n2 = numero di partecipanti a rischio per l'endpoint.
- L'intervallo di confidenza (IC) al 95% a due code per l'efficacia del vaccino è stato ricavato utilizzando il metodo di Clopper e Pearson corretto in funzione della durata della sorveglianza.
- Compresi i casi confermati in partecipanti di età compresa fra 12 e 15 anni: 0 nel gruppo trattato con vaccino a mRNA anti-COVID-19; 16 nel gruppo trattato con placebo.

Nell'analisi di efficacia aggiornata, l'efficacia del vaccino a mRNA anti-COVID-19 nella prevenzione della prima insorgenza di COVID-19 a partire da 7 giorni dopo la somministrazione della seconda dose, rispetto al placebo, è risultata pari al 91,1% (IC al 95% compreso fra 88,8% e 93,0%) nei partecipanti appartenenti alla popolazione valutabile ai fini dell'efficacia con o senza evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2.

Inoltre, le analisi di efficacia aggiornate per sottogruppi hanno dimostrato stime puntuali di efficacia paragonabili fra sessi, etnie, aree geografiche, e fra partecipanti con comorbidità e obesità, associate a un rischio elevato di COVID-19 severa.

Efficacia nei confronti di COVID-19 severa

Le analisi di efficacia aggiornate degli endpoint secondari di efficacia supportavano il beneficio del vaccino a mRNA anti-COVID-19 nella prevenzione di COVID-19 severa.

A partire dal 13 marzo 2021, l'efficacia del vaccino nei confronti di COVID-19 severa viene presentata unicamente per i partecipanti sia con che senza evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2 (Tabella 4), poiché il computo dei casi di COVID-19 nei partecipanti senza infezione pregressa da SARS-CoV-2 è risultato pari a quello riscontrato nei partecipanti con o senza infezione pregressa da SARS-CoV-2 sia nel gruppo trattato con vaccino a mRNA anti-COVID-19 che nel gruppo trattato con placebo.

Tabella 4. Efficacia del vaccino – Prima insorgenza di COVID-19 severa in soggetti con o senza evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2 in base alla definizione della Food and Drug Administration (FDA)* dopo la somministrazione della dose 1 oppure a partire da 7 giorni dopo la somministrazione della dose 2 durante il follow-up controllato verso placebo

	Vaccino a mRNA anti-COVID-19 Casi n1^a Durata della sorveglianza (n2^b)	Placebo Casi n1^a Durata della sorveglianza (n2^b)	% di efficacia del vaccino (IC al 95%^c)
Dopo la dose 1 ^d	1 8,439 ^e (22.505)	30 8,288 ^e (22.435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 giorni dopo la dose 2 ^f	1 6,522 ^g (21.649)	21 6,404 ^g (21.730)	95,3 (70,9; 99,9)

Nota: i casi confermati sono stati stabiliti utilizzando la tecnica della reazione a catena della polimerasi inversa (*Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction*, RT PCR), e in base alla presenza di almeno 1 sintomo compatibile con COVID-19 (i sintomi comprendevano: febbre, tosse di nuova insorgenza o peggiorata, respiro affannoso di nuova insorgenza o peggiorato, brividi, dolore muscolare di nuova insorgenza o peggiorato, perdita del gusto o dell'olfatto di nuova insorgenza, mal di gola, diarrea, vomito).

* La malattia da COVID-19 severa è definita dalla FDA come COVID-19 confermata, unitamente alla presenza di almeno uno dei seguenti fattori:

- segni clinici a riposo indicativi di una severa malattia sistemica (frequenza respiratoria ≥ 30 respiri al minuto, frequenza cardiaca ≥ 125 battiti al minuto, saturazione di ossigeno $\leq 93\%$ in aria ambiente e a livello del mare, o un rapporto fra pressione parziale dell'ossigeno nel sangue arterioso e frazione inspirata di ossigeno < 300 mmHg);
- insufficienza respiratoria [definita come necessità di ricorrere a ossigenoterapia ad alto flusso, ventilazione non invasiva, ventilazione meccanica oppure ossigenazione extracorporea a membrana (ECMO)];
- evidenza di shock (pressione arteriosa sistolica < 90 mmHg, pressione arteriosa diastolica < 60 mmHg o che richieda l'uso di farmaci vasopressori);
- disfunzione renale, epatica o neurologica acuta significativa;
- ricovero in terapia intensiva;
- decesso.

a. n1 = numero di partecipanti che rispondevano alla definizione dell'endpoint.

b. n2 = numero di partecipanti a rischio per l'endpoint.

- c. L'intervallo di confidenza (IC) a due code per l'efficacia del vaccino è stato ricavato utilizzando il metodo di Clopper e Pearson corretto in funzione della durata della sorveglianza.
- d. L'efficacia è stata valutata nell'intera popolazione di sicurezza disponibile dopo la dose 1 (popolazione intention-to-treat modificata), che comprendeva tutti i partecipanti randomizzati che avevano ricevuto almeno 1 dose dell'intervento in studio.
- e. Durata totale della sorveglianza espressa in 1.000 persone/anno per il determinato endpoint per tutti i partecipanti all'interno di ciascun gruppo a rischio per l'endpoint. Il periodo di tempo per il cumulo dei casi di COVID-19 parte dalla somministrazione della dose 1 fino alla fine del periodo di sorveglianza.
- f. L'efficacia è stata valutata nella popolazione valutabile ai fini dell'efficacia (7 giorni), che comprendeva tutti i partecipanti eleggibili randomizzati all'interno della finestra temporale predefinita che hanno ricevuto integralmente la(e) dose(i) dell'intervento in studio e non presentano altre deviazioni importanti rispetto al protocollo, secondo quanto stabilito dal medico.
- g. Durata totale della sorveglianza espressa in 1.000 persone/anno per il determinato endpoint per tutti i partecipanti all'interno di ciascun gruppo a rischio per l'endpoint. Il periodo di tempo per il cumulo dei casi di COVID-19 parte dai 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2 fino alla fine del periodo di sorveglianza.

Efficacia e immunogenicità negli adolescenti di età compresa fra 12 e 15 anni – dopo 2 dosi

In un'analisi dello Studio 2 condotta su adolescenti di età compresa fra 12 e 15 anni senza evidenza di infezione pregressa, non sono stati identificati casi tra i 1.005 partecipanti che avevano ricevuto il vaccino, mentre si sono verificati 16 casi tra i 978 partecipanti che avevano ricevuto placebo. La stima puntuale di efficacia risulta pari al 100% (intervallo di confidenza al 95% compreso fra 75,3 e 100,0). Nei partecipanti con o senza evidenza di infezione pregressa si sono verificati 0 casi tra i 1.119 partecipanti che avevano ricevuto il vaccino, e 18 casi tra i 1.110 partecipanti che avevano ricevuto placebo. Anche questo indica che la stima puntuale di efficacia è pari a 100% (intervallo di confidenza al 95% compreso fra 78,1 e 100,0).

Nello Studio 2 è stata condotta un'analisi dei titoli degli anticorpi neutralizzanti SARS-CoV-2 1 mese dopo la somministrazione della dose 2 in un sottogruppo di partecipanti, selezionati in modo casuale, che non presentavano evidenza sierologica o virologica di infezione pregressa da SARS-CoV-2 fino a 1 mese dopo la somministrazione della dose 2, per confrontare la risposta negli adolescenti di età compresa fra 12 e 15 anni (n = 190) e quella nei partecipanti di età compresa fra 16 e 25 anni (n = 170).

Il rapporto della media geometrica dei titoli anticorpali (GMT) fra la fascia di età compresa fra 12 e 15 anni e la fascia di età compresa fra 16 e 25 anni è risultato pari a 1,76, con un IC al 95% a 2 code compreso fra 1,47 e 2,10. Pertanto, il criterio di non inferiorità fissato a 1,5 volte è risultato soddisfatto, poiché il limite inferiore dell'IC al 95% a due code per il rapporto della media geometrica (GMR) è risultato >0,67.

Immunogenicità nei partecipanti di età pari o superiore a 18 anni – dopo la dose di richiamo (terza dose)

L'efficacia di una dose di richiamo di Comirnaty si basava sulla misurazione del titolo degli anticorpi neutralizzanti anti-SARS-CoV-2 al 50% (NT50) (USA_WA1/2020). Nello Studio 2, le analisi dei valori di NT50 1 mese dopo la somministrazione della dose di richiamo rispetto a 1 mese dopo la somministrazione del ciclo primario in soggetti di età compresa fra 18 e 55 anni senza evidenza sierologica o virologica di infezione pregressa da SARS-CoV-2 entro 1 mese dopo la somministrazione della vaccinazione di richiamo hanno dimostrato la non inferiorità sia in termini di rapporto della media geometrica (GMR) che di differenza nei tassi di sierorisposta. La sierorisposta in un partecipante era definita come il raggiungimento di un aumento ≥ 4 volte del valore di NT50 rispetto al basale (prima del ciclo primario). Queste analisi sono riassunte nella Tabella 5.

Tabella 5. Saggio di neutralizzazione di SARS-CoV-2 - NT50 (titolo)[†] (SARS-CoV-2 USA_WA1/2020) – confronto in termini di GMT e tasso di sierorisposta fra 1 mese dopo la somministrazione della dose di richiamo e 1 mese dopo la somministrazione del ciclo primario – partecipanti di età compresa fra 18 e 55 anni senza evidenza di infezione entro 1 mese dopo la dose di richiamo* – popolazione sottoposta a somministrazione della dose di richiamo, valutabile ai fini dell'immunogenicità[‡]

	n	1 mese dopo la dose di richiamo (IC al 95%)	1 mese dopo il ciclo primario (IC al 95%)	1 mese dopo la dose di richiamo/ 1 mese dopo il ciclo primario (IC al 97,5%)	Obiettivo di non inferiorità raggiunto (S/N)
Media geometrica del titolo di neutralizzazione al 50% (GMT^b)	212 ^a	2466,0 ^b (2202,6; 2760,8)	750,6 ^b (656,2; 858,6)	3,29 ^c (2,77; 3,90)	S ^d
Tasso di sierorispota (%) per il titolo di neutralizzazione al 50%[†]	200 ^e	199 ^f 99,5% (97,2%; 100.0%)	196 ^f 98,0% (95,0%; 99,5%)	1,5% ^g (-0,7%; 3,7% ^h)	S ⁱ

Abbreviazioni: anti-N = anti-nucleoproteina di SARS-CoV-2; GMR = rapporto della media geometrica; GMT = titolo geometrico medio; IC = intervallo di confidenza; LLOQ = limite inferiore di quantificazione; NAAT = test di amplificazione degli acidi nucleici; NT50 = titolo neutralizzante al 50%; SARS-CoV-2 = coronavirus-2 da sindrome respiratoria acuta severa; S/N = sì/no.

[†] La determinazione del valore del NT50 per SARS-CoV-2 è stata effettuata tramite saggio di microneutralizzazione virale SARS-CoV-2 mNeonGreen. Il saggio si avvale di un virus segnalatore fluorescente ricavato dal ceppo USA_WA1/2020, e la lettura della neutralizzazione virale viene effettuata su cellule Vero monostratificate. Il NT50 del campione è espresso come inverso della diluizione del siero richiesta per neutralizzare il 50% del virus.

* Nell'analisi sono stati compresi i partecipanti senza evidenza sierologica o virologica (entro 1 mese dopo la somministrazione di una dose di richiamo di Comirnaty) di infezione pregressa da SARS-CoV-2 (cioè esito negativo del test [sierologico] per anticorpi anti-N e SARS-CoV-2 non rilevato mediante NAAT [tampone nasale]), e con NAAT (tampone nasale) negativo a ogni visita non programmata entro 1 mese dopo la somministrazione della dose di richiamo.

± Tutti i partecipanti eleggibili che avevano ricevuto 2 dosi di Comirnaty come da randomizzazione iniziale, con somministrazione della seconda dose all'interno della finestra temporale predefinita (entro 19-42 giorni dopo la dose 1), che avevano ricevuto una dose di richiamo di Comirnaty, che in seguito alla dose di richiamo avevano almeno 1 risultato valido e confermato di un test di immunogenicità condotto tramite prelievo di sangue all'interno di una finestra temporale adeguata (entro 28-42 giorni dopo la dose di richiamo), e che non presentavano altre deviazioni importanti rispetto al protocollo, secondo quanto stabilito dal medico.

a. n = numero di partecipanti con risultati del saggio validi e confermati in corrispondenza di entrambi i punti temporali di campionamento all'interno della finestra temporale specificata.

b. Il calcolo dei GMT e degli IC al 95% a 2 code è stato effettuato elevando a potenza la media logaritmica dei titoli e gli IC corrispondenti (in base alla distribuzione t di Student). I risultati dei saggi inferiori al LLOQ sono stati fissati a $0,5 \times \text{LLOQ}$.

c. Il calcolo dei GMR e degli IC al 97,5% a 2 code è stato effettuato elevando a potenza la differenza media logaritmica del saggio e gli IC corrispondenti (in base alla distribuzione t di Student).

d. La non inferiorità si considera dichiarata se il limite inferiore dell'IC al 97,5% a 2 code per il GMR è $>0,67$ e la stima puntuale del GMR è $\geq 0,80$.

e. n = numero di partecipanti con risultati validi e confermati per il saggio specificato al basale, 1 mese dopo la seconda dose e 1 mese dopo la dose di richiamo all'interno della finestra temporale specificata. Questi valori rappresentano i denominatori per il calcolo delle percentuali.

f. Numero di partecipanti con sierorispota per il determinato saggio in corrispondenza dello specifico punto temporale di somministrazione/campionamento. IC a 2 code esatto basato sul metodo di Clopper e Pearson.

g. Differenza fra le percentuali, espressa come valore percentuale (1 mese dopo la dose di richiamo/1 mese dopo la dose 2).

h. IC a 2 code di Wald corretto per la differenza fra le percentuali, espresso come valore percentuale.

i. La non inferiorità si considera dichiarata se il limite inferiore dell'IC al 97,5% a 2 code per la differenza percentuale è $>-10\%$.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Comirnaty nella popolazione pediatrica per la prevenzione di COVID-19 (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

Questo medicinale è stato autorizzato con procedura "subordinata a condizioni". Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale. L'Agenzia europea dei medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

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 e tossicità della riproduzione e dello sviluppo.

Tossicità generale

I ratti che avevano ricevuto Comirnaty per via intramuscolare (3 dosi complete destinate all'uomo somministrate una volta a settimana, che generavano livelli relativamente più elevati nei ratti a causa delle differenze di peso corporeo) hanno mostrato edema ed eritema in sede di iniezione, e un incremento dei leucociti (inclusi basofili ed eosinofili) compatibile con una risposta infiammatoria, unitamente a una vacuolizzazione degli epatociti della vena porta, senza evidenza di danno epatico. Tutti gli effetti sono risultati reversibili.

Genotossicità/Potenziale cancerogeno

Non sono stati condotti studi di genotossicità o sul potenziale cancerogeno. Si ritiene che i componenti del vaccino (lipidi e mRNA) non presentino alcun potenziale genotossico.

Tossicità della riproduzione

La valutazione della tossicità della riproduzione e dello sviluppo è stata condotta nei ratti nel corso di uno studio combinato di fertilità e tossicità dello sviluppo, durante il quale femmine di ratto hanno ricevuto Comirnaty per via intramuscolare prima dell'accoppiamento e durante la gestazione (4 dosi complete destinate all'uomo, che generavano livelli relativamente più elevati nei ratti a causa delle differenze di peso corporeo, somministrate dal giorno 21 precedente all'accoppiamento fino al giorno 20 della gestazione). Sono state osservate risposte anticorpali neutralizzanti verso SARS-CoV-2 nelle madri animali da prima dell'accoppiamento al termine dello studio al giorno 21 dopo la nascita, così come nei feti e nella prole. Non si sono verificati effetti correlati al vaccino in termini di fertilità nelle femmine, gravidanza, sviluppo embrionale/fetale o sviluppo della prole. Non sono disponibili dati su Comirnaty relativi al trasferimento placentare o all'escrezione nel latte materno del vaccino.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

((4-idrossibutil)azanediil)bis(esano-6,1-diil)bis(2-esildecanoato) (ALC-0315)
2-[(polietilenglicole)-2000]-N,N-ditetradecilacetammide (ALC-0159)
1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfolina (DSPC)
Colesterolo

Trometamolo
Trometamolo cloridrato
Saccarosio
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino chiuso

Flaconcino congelato

9 mesi se conservato a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C.

Il vaccino può essere fornito congelato a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C oppure tra -25 °C e -15 °C. Alla ricezione, il vaccino congelato può essere conservato a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C oppure tra 2 °C e 8 °C.

Se conservate congelate a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C, le confezioni da 10 flaconcini di vaccino possono essere scongelate a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per 6 ore, oppure è possibile scongelare i singoli flaconcini a temperatura ambiente (non superiore a 30 °C) per 30 minuti.

Flaconcino scongelato

Può essere conservato e trasportato per 10 settimane a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C durante il periodo di validità di 9 mesi.

- Al momento di trasferire il prodotto alla temperatura di conservazione compresa tra 2 °C e 8 °C, la data di scadenza aggiornata deve essere scritta sulla scatola esterna, e il vaccino dovrà essere utilizzato o gettato entro tale data di scadenza aggiornata. La data di scadenza originale deve essere barrata.
- Se il vaccino è fornito a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C, dovrà essere conservato a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C. Verificare che la data di scadenza riportata sulla scatola esterna sia stata aggiornata per rispecchiare la data di scadenza del prodotto refrigerato, e che la data di scadenza originale sia stata barrata.

Prima dell'uso, i flaconcini chiusi possono essere conservati fino a 12 ore a temperature comprese tra 8 °C e 30 °C.

Dopo lo scongelamento, i flaconcini possono essere maneggiati in condizioni di luce ambientale.

Una volta scongelato, il vaccino non deve essere ricongelato.

Gestione delle escursioni termiche durante la conservazione in frigorifero

- I dati sulla stabilità indicano che il flaconcino chiuso rimane stabile per un massimo di 10 settimane se conservato a temperature comprese tra -2 °C e 2 °C, durante il periodo di conservazione di 10 settimane a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C.
- I dati sulla stabilità indicano che il flaconcino può essere conservato per un massimo di 24 ore a temperature comprese tra 8 °C e 30 °C; questo intervallo di tempo comprende un massimo di 12 ore dalla prima perforazione.

Queste informazioni servono a fornire una guida per gli operatori sanitari solo in caso di escursione termica temporanea.

Flaconcino aperto

La stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per 12 ore a una temperatura compresa tra 2 °C e 30 °C. Da un punto di vista microbiologico, salvo che il metodo di apertura escluda ogni rischio di contaminazione microbica, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non viene utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione prima del suo impiego sono di responsabilità dell'operatore.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in congelatore a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Durante la conservazione, ridurre al minimo l'esposizione alla luce ambientale, ed evitare l'esposizione alla luce solare diretta e alla luce ultravioletta.

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

2,25 mL di soluzione in flaconcino multidose trasparente da 2 mL (vetro di tipo I) con tappo (gomma bromobutilica sintetica) e capsula di chiusura rimovibile in plastica grigia con sigillo in alluminio. Ogni flaconcino contiene 6 dosi (vedere paragrafo 6.6).

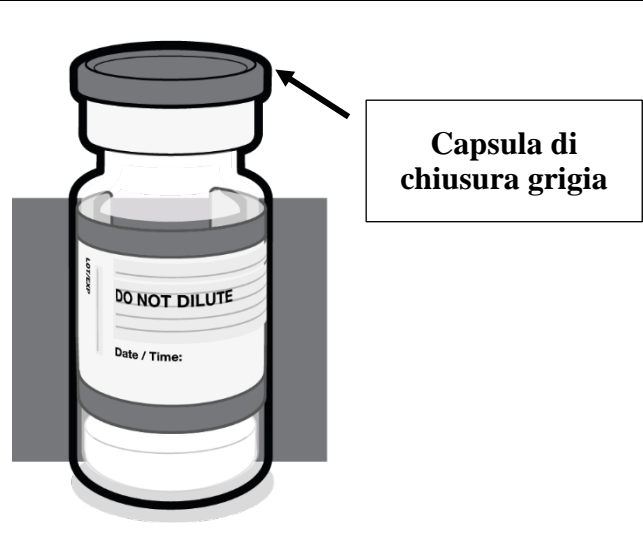
Confezioni da 195 o 10 flaconcini.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

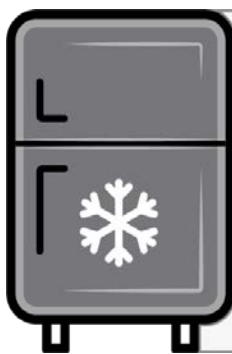
6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Istruzioni per la manipolazione

Comirnaty deve essere preparato da un operatore sanitario adottando tecniche asettiche, per garantire la sterilità della dispersione preparata.

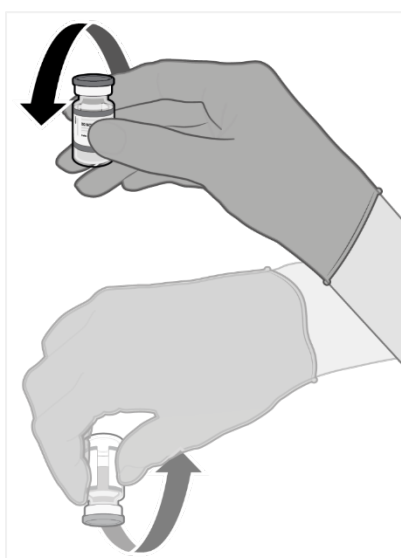
VERIFICA DELLA DOSE DI COMIRNATY 30 MICROGRAMMI/DOSE DISPERSIONE PER PREPARAZIONE INIETTABILE (ADULTI E BAMBINI ≥12 ANNI)	
	<ul style="list-style-type: none">• Verificare che il flaconcino abbia una capsula di chiusura in plastica grigia.• Se il flaconcino ha una capsula di chiusura in plastica viola, fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto di Comirnaty 30 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile.• Se il flaconcino ha una capsula di chiusura in plastica arancione, fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto di Comirnaty 10 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile.

**MANIPOLAZIONE PRIMA DELL'USO DI COMIRNATY 30 MICROGRAMMI/DOSE
DISPERSIONE PER PREPARAZIONE INIETTABILE (ADULTI E BAMBINI ≥ 12 ANNI)**



Conservare per un massimo di 10 settimane a 2-8 °C, aggiornare la data di scadenza sulla scatola

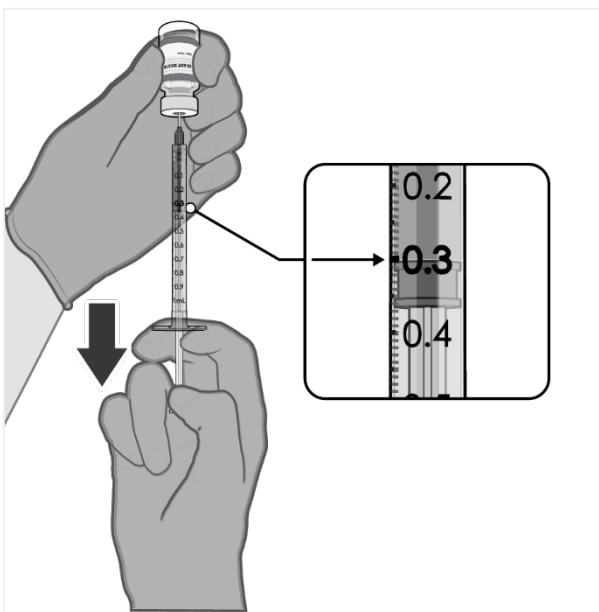
- Se il flaconcino multidose viene conservato in congelatore, deve essere scongelato prima dell'uso. I flaconcini congelati devono essere trasferiti in un ambiente a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per scongelarsi. Possono essere necessarie 6 ore per scongelare una confezione da 10 flaconcini. Assicurarsi che i flaconcini siano completamente scongelati prima dell'uso.
- Al momento di trasferire il prodotto alla temperatura di conservazione compresa tra 2 °C e 8 °C, aggiornare la data di scadenza sulla scatola.
- Durante il periodo di validità di 9 mesi, i flaconcini chiusi possono essere conservati a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per un massimo di 10 settimane.
- In alternativa, è possibile scongelare i singoli flaconcini congelati per 30 minuti a una temperatura non superiore a 30 °C.
- Prima dell'uso, il flaconcino chiuso può essere conservato fino a 12 ore a una temperatura non superiore a 30 °C. Dopo lo scongelamento, i flaconcini possono essere maneggiati in condizioni di luce ambientale.



Delicatamente per 10 volte

- Miscelare delicatamente capovolgendo i flaconcini per 10 volte. Non agitare.
- Prima della miscelazione, la dispersione scongelata può contenere particelle amorfe opache, di colore da bianco a biancastro.
- Dopo la miscelazione, il vaccino deve apparire come una dispersione di colore da bianco a biancastro, priva di particelle visibili. In presenza di particelle o in caso di alterazione del colore, non utilizzare il vaccino.

**PREPARAZIONE DELLE SINGOLE DOSI DA 0,3 mL DI COMIRNATY
30 MICROGRAMMI/DOSE DISPERSIONE PER PREPARAZIONE INIETTABILE
(ADULTI E BAMBINI ≥12 ANNI)**



0,3 mL di vaccino

- Adottando tecniche asettiche, pulire il tappo del flaconcino con un tampone disinfettante monouso.
- Aspirare 0,3 mL di Comirnaty.

Per estrarre 6 dosi da un singolo flaconcino, è necessario utilizzare siringhe e/o aghi di precisione (basso volume morto). L'insieme di siringa e ago di precisione deve avere un volume morto non superiore a 35 microlitri.

In caso di utilizzo di siringhe e aghi standard, il volume residuo potrebbe non essere sufficiente per estrarre una sesta dose da un singolo flaconcino.

- Ogni dose deve contenere 0,3 mL di vaccino.
- Se la quantità di vaccino rimanente all'interno del flaconcino non è sufficiente a garantire una dose completa da 0,3 mL, gettare il flaconcino e l'eventuale volume in eccesso.
- Gettare l'eventuale vaccino non utilizzato entro 12 ore dalla prima perforazione. Annotare adeguatamente data e ora di scadenza sul flaconcino.

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

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Germania
Tel: +49 6131 9084-0
Fax: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

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

EU/1/20/1528/003
EU/1/20/1528/002

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 21 dicembre 2020

Data del rinnovo più recente: 3 novembre 2021

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

▼ 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

Comirnaty 10 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile
Vaccino a mRNA anti-COVID-19 (modificato a livello dei nucleosidi)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Flaconcino multidose da diluire prima dell'uso.

Ogni flaconcino (1,3 mL) contiene 10 dosi da 0,2 mL dopo la diluizione, vedere paragrafi 4.2 e 6.6.

Ogni dose (0,2 mL) contiene 10 microgrammi di tozinameran, un vaccino a mRNA anti-COVID-19 (inserito in nanoparticelle lipidiche).

Tozinameran è un RNA messaggero (mRNA) a singola elica con *capping* in 5', prodotto mediante trascrizione *in vitro* senza l'ausilio di cellule (*cell-free*) dai corrispondenti DNA stampo, che codifica per la proteina virale spike (S) di SARS-CoV-2.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per dispersione iniettabile (concentrato sterile).

Il vaccino si presenta come una dispersione congelata di colore da bianco a biancastro (pH: 6,9-7,9).

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Comirnaty 10 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile è indicato per l'immunizzazione attiva per la prevenzione di COVID-19, malattia causata dal virus SARS-CoV-2, in bambini di età compresa fra 5 e 11 anni.

L'uso di questo vaccino deve essere in accordo con le raccomandazioni ufficiali.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Bambini di età compresa fra 5 e 11 anni (cioè da 5 a meno di 12 anni di età)

Comirnaty 10 microgrammi/dose viene somministrato per via intramuscolare dopo diluizione come ciclo di 2 dosi (da 0,2 mL ciascuna). Si raccomanda di somministrare la seconda dose 3 settimane dopo la prima dose (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

L'intercambiabilità di Comirnaty con vaccini anti-COVID-19 di altri produttori per completare il ciclo di vaccinazione non è stata stabilita. I soggetti che hanno ricevuto 1 dose di Comirnaty devono ricevere una seconda dose di Comirnaty per completare il ciclo di vaccinazione.

Comirnaty 10 microgrammi/dose deve essere utilizzato esclusivamente per bambini di età compresa fra 5 e 11 anni

Soggetti severamente immunocompromessi di età pari o superiore a 5 anni

È possibile somministrare una terza dose almeno 28 giorni dopo la seconda dose a soggetti severamente immunocompromessi (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Comirnaty nei soggetti pediatrici di età inferiore a 5 anni non sono state ancora stabilite.

Modo di somministrazione

Comirnaty 10 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile deve essere somministrato per via intramuscolare dopo diluizione (vedere paragrafo 6.6).

Dopo la diluizione, i flaconcini di Comirnaty contengono 10 dosi da 0,2 mL di vaccino. Per estrarre 10 dosi da un singolo flaconcino, è necessario utilizzare siringhe e/o aghi di precisione (basso volume morto). L'insieme di siringa e ago di precisione deve avere un volume morto non superiore a 35 microlitri. In caso di utilizzo di siringhe e aghi standard, il volume residuo potrebbe non essere sufficiente per estrarre 10 dosi da un singolo flaconcino. Indipendentemente dal tipo di siringa e di ago:

- ogni dose deve contenere 0,2 mL di vaccino;
- se la quantità di vaccino rimanente all'interno del flaconcino non è sufficiente a garantire una dose completa da 0,2 mL, gettare il flaconcino e l'eventuale volume in eccesso;
- non mescolare residui di vaccino provenienti da flaconcini diversi.

La sede preferita è la regione deltoidea del braccio.

Il vaccino non deve essere iniettato per via endovenosa, sottocutanea o intradermica.

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

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

Per le istruzioni relative allo scongelamento, alla manipolazione e allo 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 casi di anafilassi. Devono essere sempre immediatamente disponibili trattamento e assistenza medici adeguati nel caso di comparsa di una reazione anafilattica in seguito alla somministrazione del vaccino.

Dopo la vaccinazione si raccomanda un attento monitoraggio per almeno 15 minuti. Non somministrare la seconda dose del vaccino a soggetti che abbiano manifestato anafilassi alla prima dose di Comirnaty.

Miocardite e pericardite

Dopo la vaccinazione con Comirnaty è presente un aumento del rischio di sviluppare miocardite e pericardite. Queste condizioni possono svilupparsi entro pochi giorni dalla vaccinazione e si sono verificate principalmente entro 14 giorni. Sono state osservate più spesso dopo la seconda dose di vaccino e nei maschi più giovani (vedere paragrafo 4.8). I dati disponibili suggeriscono che il decorso della miocardite e della pericardite dopo la vaccinazione non è diverso da quello della miocardite o della pericardite in generale

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

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

Il rischio di miocardite in seguito a una terza dose di Comirnaty non è ancora stato caratterizzato.

Reazioni correlate all'ansia

In associazione alla procedura di vaccinazione stessa possono verificarsi reazioni correlate all'ansia, incluse reazioni vasovagali (sincope), iperventilazione o reazioni correlate allo stress (ad es. capogiro, palpitazioni, aumenti della frequenza cardiaca, alterazioni della pressione arteriosa, sensazioni di formicolio, sudorazione). Le reazioni correlate allo stress sono temporanee e si risolvono spontaneamente. Ai soggetti deve essere raccomandato di segnalare eventuali sintomi all'operatore addetto alla vaccinazione, perché possa valutarli. È importante che vengano adottate precauzioni per evitare lesioni da svenimento.

Malattia concomitante

La vaccinazione deve essere rimandata nei soggetti affetti da uno stato febbrile acuto severo o da un'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 tutte le iniezioni intramuscolari, il vaccino deve essere somministrato con cautela nei soggetti sottoposti a terapia anticoagulante oppure affetti da trombocitopenia o qualsiasi disturbo della coagulazione (ad es. emofilia), poiché in questi soggetti possono verificarsi sanguinamenti o lividi a seguito di una somministrazione intramuscolare.

Soggetti immunocompromessi

L'efficacia e la sicurezza del vaccino non sono state valutate nei soggetti immunocompromessi, compresi quelli in terapia immunosoppressiva. L'efficacia di Comirnaty potrebbe essere inferiore nei soggetti immunocompromessi.

La raccomandazione di considerare una terza dose in soggetti severamente immunocompromessi si basa su un'evidenza sierologica limitata ricavata da una serie di casi in letteratura sulla gestione clinica di pazienti adulti con immunocompromissione iatrogena in seguito a trapianto di organo solido (vedere paragrafo 4.2).

Durata della protezione

La durata della protezione offerta dal vaccino non è nota; sono tuttora in corso studi clinici volti a stabilirla.

Limitazioni dell'efficacia del vaccino

Come per tutti i vaccini, la vaccinazione con Comirnaty potrebbe non proteggere tutti coloro che lo ricevono. I soggetti potrebbero non essere completamente protetti fino a 7 giorni dopo la seconda dose del vaccino.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

La somministrazione concomitante di Comirnaty con altri vaccini non è stata studiata.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di Comirnaty in donne in gravidanza sono in numero limitato. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3). La somministrazione di Comirnaty durante la gravidanza deve essere presa in considerazione solo se i potenziali benefici sono superiori ai potenziali rischi per la madre e per il feto.

Allattamento

Non è noto se Comirnaty sia escreto nel latte materno.

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

Comirnaty 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 influenzare temporaneamente la capacità di guidare veicoli o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza di Comirnaty è stata valutata in soggetti di età pari o superiore a 5 anni nel corso di 3 studi clinici che hanno coinvolto 24.675 partecipanti (di cui 22.026 di età pari o superiore a 16 anni, 1.131 adolescenti di età compresa fra 12 e 15 anni e 3.109 bambini di età compresa fra 5 e 11 anni) i quali hanno ricevuto almeno 1 dose di Comirnaty.

Il profilo di sicurezza complessivo di Comirnaty nei soggetti di età compresa fra 5 e 15 anni si è dimostrato simile a quello osservato nei partecipanti di età pari o superiore a 16 anni.

Inoltre, 306 soggetti già arruolati, di età compresa fra 18 e 55 anni, partecipanti alla fase 3, hanno ricevuto una dose di richiamo (terza dose) di Comirnaty circa 6 mesi dopo la somministrazione della seconda dose. Il profilo di sicurezza complessivo della dose di richiamo (terza dose) si è dimostrato simile a quello osservato dopo 2 dosi.

Bambini di età compresa fra 5 e 11 anni (cioè da 5 a meno di 12 anni di età) – dopo 2 dosi

Nello Studio 3, un totale di 1.518 bambini di età compresa fra 5 e 11 anni ha ricevuto almeno 1 dose di Comirnaty 10 mcg e un totale di 750 bambini di età compresa fra 5 e 11 anni ha ricevuto placebo. Al momento dell'analisi dello Studio 3 di fase 2-3, con dati fino alla data limite del 6 settembre 2021,

2.158 (95,1%) (1.444 Comirnaty 10 mcg e 714 placebo) bambini sono stati seguiti per un minimo di 2 mesi dopo la seconda dose di Comirnaty 10 mcg. Un'analisi dei dati sugli eventi avversi dello Studio 3 di fase 2/3 ha inoltre incluso altri 2.379 partecipanti [1.591 Comirnaty 10 mcg e 788 placebo], il 71,2% dei quali è stato seguito per un periodo di almeno 2 settimane dopo la dose 2 fino alla data limite dell'8 ottobre 2021. La valutazione di sicurezza nello Studio 3 è in corso.

Le reazioni avverse più frequenti nei bambini di età compresa fra 5 e 11 anni sono state dolore in sede di iniezione (>80%), stanchezza (>50%), cefalea (>30%), arrossamento e tumefazione in sede di iniezione (>20%), mialgia e brividi (>10%).

Soggetti di età pari o superiore a 16 anni – dopo 2 dosi

Nello Studio 2, un totale di 22.026 partecipanti di età pari o superiore a 16 anni ha ricevuto almeno 1 dose di Comirnaty 30 mcg, mentre un totale di 22.021 partecipanti di età pari o superiore a 16 anni ha ricevuto placebo (compresi 138 e 145 adolescenti di 16 e 17 anni di età, rispettivamente nel gruppo trattato con vaccino e nel gruppo trattato con placebo). Un totale di 20.519 partecipanti di età pari o superiore a 16 anni ha ricevuto 2 dosi di Comirnaty.

Al momento dell'analisi dello Studio 2, con la data limite del 13 marzo 2021 per il periodo di follow-up in cieco controllato verso placebo fino alle date di apertura del cieco per i partecipanti, un totale di 25.651 (58,2%) partecipanti (13.031 trattati con Comirnaty e 12.620 trattati con placebo) di età pari o superiore a 16 anni, è stato seguito per ≥ 4 mesi dopo la seconda dose. Erano inclusi un totale di 15.111 partecipanti (7.704 trattati con Comirnaty e 7.407 trattati con placebo) di età compresa fra 16 e 55 anni, e un totale di 10.540 partecipanti (5.327 trattati con Comirnaty e 5.213 trattati con placebo) di età pari o superiore a 56 anni.

Le reazioni avverse più frequenti nei soggetti di età pari o superiore a 16 anni che avevano ricevuto 2 dosi sono state dolore in sede di iniezione (>80%), stanchezza (>60%), cefalea (>50%), mialgia (>40%), brividi (>30%), artralgia (>20%), piressia e tumefazione in sede di iniezione (>10%). Tali reazioni sono state generalmente di intensità da lieve a moderata e si sono risolte entro pochi giorni dalla vaccinazione. Una frequenza leggermente inferiore di reazioni di reattogenicità è stata associata ad un'età maggiore.

Il profilo di sicurezza in 545 soggetti di età pari o superiore a 16 anni che hanno ricevuto Comirnaty, risultati positivi al SARS-CoV-2 al basale, si è dimostrato simile a quello osservato nella popolazione generale.

Adolescenti di età compresa fra 12 e 15 anni – dopo 2 dosi

In un'analisi dello Studio 2, basata sui dati raccolti fino alla data limite del 13 marzo 2021, 2.260 adolescenti (1.131 trattati con Comirnaty 30 mcg e 1.129 trattati con placebo) avevano un'età compresa fra 12 e 15 anni. Di questi, 1.308 adolescenti (660 trattati con Comirnaty e 648 trattati con placebo) sono stati seguiti per almeno 2 mesi dopo la somministrazione della seconda dose di Comirnaty. La valutazione della sicurezza dello Studio 2 è tuttora in corso.

Le reazioni avverse più frequenti negli adolescenti di età compresa fra 12 e 15 anni che avevano ricevuto 2 dosi sono state dolore in sede di iniezione (>90%), stanchezza e cefalea (>70%), mialgia e brividi (>40%), artralgia e piressia (>20%).

Partecipanti di età pari o superiore a 18 anni – dopo la dose di richiamo (terza dose)

Dei partecipanti alla fase 2/3 dello Studio 2, un sottogruppo di 306 adulti di età compresa fra 18 e 55 anni, che avevano completato il ciclo originale di 2 dosi di Comirnaty, ha ricevuto una dose di richiamo (terza dose) di Comirnaty circa 6 mesi (intervallo: 4,8-8,0 mesi) dopo la somministrazione della seconda dose.

Le reazioni avverse più frequenti nei partecipanti di età compresa fra 18 e 55 anni sono state dolore in sede di iniezione (>80%), stanchezza (>60%), cefalea (>40%), mialgia (>30%), brividi e artralgia (>20%).

Tabella delle reazioni avverse derivanti dagli studi clinici e dall'esperienza post-autorizzativa in soggetti di età pari o superiore a 5 anni

Le reazioni avverse osservate nel corso degli studi clinici sono elencate sotto, in base alle 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).

Tabella 1. Reazioni avverse derivanti dagli studi clinici con Comirnaty e dall'esperienza post-autorizzativa in soggetti di età pari o superiore a 5 anni

Classificazione per sistemi e organi	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)
Patologie del sistema emolinfopoietico			Linfoadenopatia ^a			
Disturbi del sistema immunitario			Reazioni di ipersensibilità (ad es. eruzione cutanea, prurito, orticaria ^b , angioedema ^b)			Anafilassi
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Appetito ridotto			
Disturbi psichiatrici			Insonnia			
Patologie del sistema nervoso	Cefalea		Letargia	Paralisi facciale periferica acuta ^c		
Patologie cardiache					Miocardite ^d , pericardite ^d	
Patologie gastrointestinali	Diarrea ^d	Nausea, vomito ^d				
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			Iperidrosi, sudorazioni notturne			Eritema multiforme ^d
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Artralgia, mialgia		Dolore a un arto ^e			

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune (≥1/10)	Comune (≥1/100, <1/10)	Non comune (≥1/1.000, <1/100)	Raro (≥1/10.000, <1/1.000)	Molto raro (<1/10.000)	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Dolore in sede di iniezione, stanchezza, brividi, piressia ^f , tumefazione e in sede di iniezione	Arrossamento in sede di iniezione ^h	Astenia, malessere, prurito in sede di iniezione			Tumefazione estesa dell'arto vaccinato ^d , gonfiore del viso ^g

- È stata osservata una frequenza maggiore di linfadenopatia (5,2% vs 0,4%) nei partecipanti che hanno ricevuto una dose di richiamo (terza dose) rispetto ai partecipanti che hanno ricevuto 2 dosi.
- Orticaria e angioedema sono classificate nella categoria di frequenza 'Raro'.
- Per tutta la durata del periodo di follow-up sulla sicurezza dello studio clinico fino al 14 novembre 2020, è stata segnalata paralisi (o paresi) facciale periferica acuta in quattro partecipanti nel gruppo trattato con vaccino a mRNA anti-COVID-19. L'insorgenza di paralisi facciale è avvenuta 37 giorni dopo la prima dose (il partecipante non ha ricevuto la seconda dose), e 3 e 48 giorni dopo la seconda dose. Non sono stati segnalati casi di paralisi (o paresi) facciale periferica acuta nel gruppo trattato con placebo.
- Reazione avversa determinata successivamente all'autorizzazione all'immissione in commercio.
- Riferito al braccio nel quale è stata effettuata la vaccinazione.
- È stata osservata una frequenza maggiore di piressia in seguito alla seconda dose rispetto alla prima dose.
- Successivamente all'immissione in commercio è stato segnalato gonfiore del viso in soggetti riceventi il vaccino sottoposti in passato a iniezioni a base di filler dermici.
- L'arrossamento in sede di iniezione si è verificato con frequenza maggiore (molto comune) nei bambini di età compresa fra 5 e 11 anni.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Miocardite

L'aumento del rischio di miocardite dopo la vaccinazione con Comirnaty è maggiore nei maschi più giovani (vedere paragrafo 4.4).

Due ampi studi farmacoepidemiologici europei hanno stimato l'eccesso di rischio nei maschi più giovani dopo la seconda dose di Comirnaty. Uno studio ha mostrato che, in una finestra temporale di 7 giorni dopo la seconda dose, si sono verificati circa 0,265 casi in più (IC al 95 % 0,255-0,275) di miocardite in maschi di età compresa tra 12 e 29 anni su 10 000 rispetto a persone non esposte. In un altro studio, in una finestra temporale di 28 giorni dopo la seconda dose, si sono verificati 0,57 casi in più (IC al 95 % 0,39-0,75) di miocardite in maschi di età compresa tra 16 e 24 anni su 10 000 rispetto a persone non esposte.

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

I dati relativi al sovradosaggio sono stati ricavati da 52 partecipanti inclusi nello studio clinico che avevano ricevuto 58 microgrammi di Comirnaty a causa di un errore di diluizione. Nei soggetti vaccinati non è stato osservato alcun incremento della reattogenicità o delle reazioni avverse.

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: vaccini, altri vaccini virali, codice ATC: J07BX03

Meccanismo d'azione

L'RNA messaggero modificato a livello dei nucleosidi presente in Comirnaty è formulato in nanoparticelle lipidiche, per consentire il rilascio dell'RNA non replicante all'interno delle cellule ospiti e dirigere l'espressione transitoria dell'antigene S di SARS-CoV-2. L'mRNA codifica per una proteina S intera ancorata alla membrana, con due mutazioni puntiformi a livello dell'elica centrale. La mutazione di questi due aminoacidi in prolina stabilizza la proteina S in conformazione di prefusione, antigenicamente preferenziale. Il vaccino induce sia una risposta anticorpale neutralizzante che una risposta immunitaria cellulo-mediata verso l'antigene delle proteine spike (S), che possono contribuire a proteggere contro COVID-19.

Efficacia

Lo Studio 2 è uno studio multicentrico, multinazionale, randomizzato, controllato verso placebo, in cieco per l'osservatore, di fase 1/2/3 per la determinazione della dose, la selezione di un potenziale vaccino e la valutazione dell'efficacia, condotto su soggetti di età pari o superiore a 12 anni. La randomizzazione è stata stratificata per fasce d'età: da 12 a 15 anni, da 16 a 55 anni, o da 56 anni in poi, con almeno il 40% dei partecipanti nella fascia d'età ≥ 56 anni. Dallo studio sono stati esclusi i soggetti immunocompromessi e quelli con pregressa diagnosi clinica o microbiologica di COVID-19. Sono stati inclusi i soggetti con malattia stabile preesistente (definita come malattia che non avesse richiesto una modifica sostanziale della terapia né il ricovero in ospedale a causa di un peggioramento della malattia nelle 6 settimane precedenti l'arruolamento), e quelli con infezione nota e stabile da virus dell'immunodeficienza umana (HIV), da virus dell'epatite C (HCV) o da virus dell'epatite B (HBV).

Efficacia nei partecipanti di età pari o superiore a 16 anni – dopo 2 dosi

Nella parte di fase 2/3 dello Studio 2, sulla base dei dati raccolti fino al 14 novembre 2020, circa 44.000 partecipanti sono stati randomizzati in numero uguale a ricevere 2 dosi di vaccino a mRNA anti-COVID-19 oppure placebo. Nelle analisi di efficacia sono stati inclusi i partecipanti che avevano ricevuto la seconda vaccinazione a distanza di 19-42 giorni dalla prima vaccinazione. La maggior parte (93,1%) di coloro che avevano ricevuto il vaccino ha ricevuto la seconda dose da 19 giorni a 23 giorni dopo la dose 1. È previsto il monitoraggio dei partecipanti fino a 24 mesi dopo la dose 2, per valutare la sicurezza e l'efficacia contro COVID-19. Nello studio clinico, i partecipanti hanno dovuto osservare un intervallo minimo di 14 giorni prima e dopo la somministrazione di un vaccino antinfluenzale per poter ricevere placebo oppure vaccino a mRNA anti-COVID-19. Nello studio clinico, i partecipanti hanno dovuto osservare un intervallo minimo di 60 giorni prima o dopo la somministrazione di emocomponenti/plasmaderivati o immunoglobuline, per tutta la durata dello studio e fino a conclusione dello stesso, per poter ricevere placebo oppure vaccino a mRNA anti-COVID-19.

La popolazione per l'analisi dell'endpoint primario di efficacia era composta da 36.621 partecipanti di età pari o superiore a 12 anni (18.242 nel gruppo trattato con vaccino a mRNA anti-COVID-19 e 18.379 nel gruppo trattato con placebo) che non avevano presentato evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2 fino ai 7 giorni successivi alla somministrazione della seconda dose. Inoltre, 134 partecipanti erano di età compresa fra 16 e 17 anni (66 nel gruppo trattato con vaccino a mRNA anti-COVID-19 e 68 nel gruppo trattato con placebo), e 1.616 partecipanti erano di età ≥ 75 anni (804 nel gruppo trattato con vaccino a mRNA anti-COVID-19 e 812 nel gruppo trattato con placebo).

Al momento dell'analisi di efficacia primaria, i partecipanti erano stati seguiti per monitorare l'insorgenza di COVID-19 sintomatica per 2.214 persone/anno in totale nel gruppo trattato con vaccino a mRNA anti-COVID-19, e per 2.222 persone/anno in totale nel gruppo trattato con placebo.

Non sono state rilevate differenze cliniche significative in termini di efficacia complessiva del vaccino nei partecipanti a rischio di COVID-19 severa, compresi quelli con 1 o più comorbilità suscettibili di aumentare il rischio di COVID-19 severa (ad es. asma, indice di massa corporea (IMC) ≥ 30 kg/m², malattia polmonare cronica, diabete mellito, ipertensione).

Le informazioni sull'efficacia del vaccino sono presentate nella Tabella 2.

Tabella 2. Efficacia del vaccino – Prima insorgenza di COVID-19 a partire dai 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2 per sottogruppo di età – soggetti senza evidenza di infezione entro i 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2 – popolazione valutabile ai fini dell'efficacia (7 giorni)

Prima insorgenza di COVID-19 a partire dai 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2 in soggetti senza evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2*			
Sottogruppo	Vaccino a mRNA anti-COVID-19 N^a = 18.198 Casi n^{1b} Durata della sorveglianza^c (n2^d)	Placebo N^a = 18.325 Casi n^{1b} Durata della sorveglianza^c (n2^d)	% di efficacia del vaccino (IC al 95%)^e
Tutti i partecipanti	8 2,214 (17.411)	162 2,222 (17.511)	95,0 (90,0; 97,9)
16-64 anni	7 1,706 (13.549)	143 1,710 (13.618)	95,1 (89,6; 98,1)
≥ 65 anni	1 0,508 (3.848)	19 0,511 (3.880)	94,7 (66,7; 99,9)
65-74 anni	1 0,406 (3.074)	14 0,406 (3.095)	92,9 (53,1; 99,8)
≥ 75 anni	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1; 100,0)

Nota: i casi confermati sono stati stabiliti utilizzando la tecnica della reazione a catena della polimerasi inversa (*Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction*, RT PCR), e in base alla presenza di almeno 1 sintomo compatibile con COVID-19. [*Definizione di "caso": (presenza di almeno un sintomo tra i seguenti) febbre, tosse di nuova insorgenza o peggiorata, respiro affannoso di nuova insorgenza o peggiorato, brividi, dolore muscolare di nuova insorgenza o peggiorato, perdita del gusto o dell'olfatto di nuova insorgenza, mal di gola, diarrea o vomito].

* Nell'analisi sono stati compresi i partecipanti senza evidenza sierologica o virologica (entro i 7 giorni successivi alla somministrazione dell'ultima dose) di infezione pregressa da SARS-CoV-2 (cioè esito negativo del test [sierologico] per anticorpi anti-N alla visita 1, e SARS-CoV-2 non rilevato mediante test di amplificazione degli acidi nucleici (NAAT) [tampone nasale] alle visite 1 e 2), e con NAAT (tampone nasale) negativo a ogni visita non programmata entro i 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2.

a. N = numero di partecipanti nel gruppo specificato.

b. n1 = numero di partecipanti che rispondevano alla definizione dell'endpoint.

- c. Durata totale della sorveglianza espressa in 1.000 persone/anno per il determinato endpoint per tutti i partecipanti all'interno di ciascun gruppo a rischio per l'endpoint. Il periodo di tempo per il cumulo dei casi di COVID-19 parte dai 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2 fino alla fine del periodo di sorveglianza.
- d. n_2 = numero di partecipanti a rischio per l'endpoint.
- e. L'intervallo di confidenza (IC) a due code per l'efficacia del vaccino è stato ricavato utilizzando il metodo di Clopper e Pearson corretto in funzione della durata della sorveglianza. IC non aggiustato per molteplicità.

L'efficacia del vaccino a mRNA anti-COVID-19 nella prevenzione della prima insorgenza di COVID-19 a partire da 7 giorni dopo la somministrazione della seconda dose, rispetto al placebo, è risultata pari al 94,6% (intervallo di confidenza al 95% compreso fra 89,6% e 97,6%) nei soggetti di età ≥ 16 anni con o senza evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2.

Inoltre, le analisi per sottogruppi dell'endpoint primario di efficacia hanno dimostrato stime puntuali di efficacia paragonabili fra sessi, etnie e fra partecipanti con comorbilità associate a un rischio elevato di COVID-19 severa.

Sono state condotte analisi di efficacia aggiornate con ulteriori casi confermati di COVID-19 raccolti durante il follow-up in cieco controllato verso placebo, equivalenti a un massimo di 6 mesi dopo la somministrazione della seconda dose nella popolazione valutabile ai fini dell'efficacia.

Le informazioni aggiornate sull'efficacia del vaccino sono riportate nella Tabella 3.

Tabella 3. Efficacia del vaccino – Prima insorgenza di COVID-19 a partire dai 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2 per sottogruppo di età – soggetti senza evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2* entro i 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2 – popolazione valutabile ai fini dell'efficacia (7 giorni) durante il periodo di follow-up controllato verso placebo

Sottogruppo	Vaccino a mRNA anti-COVID-19 N ^a = 20.998 Casi n ^{1b} Durata della sorveglianza ^c (n ^{2d})	Placebo N ^a = 21.096 Casi n ^{1b} Durata della sorveglianza ^c (n ^{2d})	% di efficacia del vaccino (IC al 95% ^e)
Tutti i partecipanti ^f	77 6,247 (20.712)	850 6,003 (20.713)	91,3 (89,0; 93,2)
16-64 anni	70 4,859 (15.519)	710 4,654 (15.515)	90,6 (87,9; 92,7)
≥ 65 anni	7 1,233 (4.192)	124 1,202 (4.226)	94,5 (88,3; 97,8)
65-74 anni	6 0,994 (3.350)	98 0,966 (3.379)	94,1 (86,6; 97,9)
≥ 75 anni	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

Nota: i casi confermati sono stati stabiliti utilizzando la tecnica della reazione a catena della polimerasi inversa (*Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction*, RT PCR), e in base alla presenza di almeno 1 sintomo compatibile con COVID-19 (i sintomi comprendevano: febbre, tosse di nuova insorgenza o peggiorata, respiro affannoso di nuova insorgenza o peggiorato, brividi, dolore muscolare di nuova insorgenza o peggiorato, perdita del gusto o dell'olfatto di nuova insorgenza, mal di gola, diarrea, vomito).

* Nell'analisi sono stati compresi i partecipanti senza evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2 (cioè esito negativo del test [sierologico] per anticorpi anti-N alla visita 1, e SARS-CoV-2 non rilevato mediante NAAT [tampone nasale] alle visite 1 e 2), e con NAAT (tampone nasale) negativo a ogni visita non programmata entro i 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2.

- a. N = numero di partecipanti nel gruppo specificato.
- b. n1 = numero di partecipanti che rispondevano alla definizione dell'endpoint.

- c. Durata totale della sorveglianza espressa in 1.000 persone/anno per il determinato endpoint per tutti i partecipanti all'interno di ciascun gruppo a rischio per l'endpoint. Il periodo di tempo per il cumulo dei casi di COVID-19 parte dai 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2 fino alla fine del periodo di sorveglianza.
- d. n2 = numero di partecipanti a rischio per l'endpoint.
- e. L'intervallo di confidenza (IC) al 95% a due code per l'efficacia del vaccino è stato ricavato utilizzando il metodo di Clopper e Pearson corretto in funzione della durata della sorveglianza.
- f. Compresi i casi confermati in partecipanti di età compresa fra 12 e 15 anni: 0 nel gruppo trattato con vaccino a mRNA anti-COVID-19; 16 nel gruppo trattato con placebo.

Nell'analisi di efficacia aggiornata, l'efficacia del vaccino a mRNA anti-COVID-19 nella prevenzione della prima insorgenza di COVID-19 a partire da 7 giorni dopo la somministrazione della seconda dose, rispetto al placebo, è risultata pari al 91,1% (IC al 95% compreso fra 88,8% e 93,0%) nei partecipanti appartenenti alla popolazione valutabile ai fini dell'efficacia con o senza evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2.

Inoltre, le analisi di efficacia aggiornate per sottogruppi hanno dimostrato stime puntuali di efficacia paragonabili fra sessi, etnie, aree geografiche, e fra partecipanti con comorbidità e obesità, associate a un rischio elevato di COVID-19 severa.

Efficacia nei confronti di COVID-19 severa

Le analisi di efficacia aggiornate degli endpoint secondari di efficacia supportavano il beneficio del vaccino a mRNA anti-COVID-19 nella prevenzione di COVID-19 severa.

A partire dal 13 marzo 2021, l'efficacia del vaccino nei confronti di COVID-19 severa viene presentata unicamente per i partecipanti sia con che senza evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2 (Tabella 4), poiché il computo dei casi di COVID-19 nei partecipanti senza infezione pregressa da SARS-CoV-2 è risultato pari a quello riscontrato nei partecipanti con o senza infezione pregressa da SARS-CoV-2 sia nel gruppo trattato con vaccino a mRNA anti-COVID-19 che nel gruppo trattato con placebo.

Tabella 4. Efficacia del vaccino – Prima insorgenza di COVID-19 severa in soggetti con o senza evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2 in base alla definizione della Food and Drug Administration (FDA)* dopo la somministrazione della dose 1 oppure a partire da 7 giorni dopo la somministrazione della dose 2 durante il follow-up controllato verso placebo

	Vaccino a mRNA anti-COVID-19 Casi n1^a Durata della sorveglianza (n2^b)	Placebo Casi n1^a Durata della sorveglianza (n2^b)	% di efficacia del vaccino (IC al 95%^c)
Dopo la dose 1 ^d	1 8,439 ^e (22.505)	30 8,288 ^e (22.435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 giorni dopo la dose 2 ^f	1 6,522 ^g (21.649)	21 6,404 ^g (21.730)	95,3 (70,9; 99,9)

Nota: i casi confermati sono stati stabiliti utilizzando la tecnica della reazione a catena della polimerasi inversa (*Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction*, RT PCR), e in base alla presenza di almeno 1 sintomo compatibile con COVID-19 (i sintomi comprendevano: febbre, tosse di nuova insorgenza o peggiorata, respiro affannoso di nuova insorgenza o peggiorato, brividi, dolore muscolare di nuova insorgenza o peggiorato, perdita del gusto o dell'olfatto di nuova insorgenza, mal di gola, diarrea, vomito).

* La malattia da COVID-19 severa è definita dalla FDA come COVID-19 confermata, unitamente alla presenza di almeno uno dei seguenti fattori:

- segni clinici a riposo indicativi di una severa malattia sistemica (frequenza respiratoria ≥ 30 respiri al minuto, frequenza cardiaca ≥ 125 battiti al minuto, saturazione di ossigeno $\leq 93\%$ in aria ambiente e a livello del mare, o un rapporto fra pressione parziale dell'ossigeno nel sangue arterioso e frazione inspirata di ossigeno < 300 mmHg);

- insufficienza respiratoria [definita come necessità di ricorrere a ossigenoterapia ad alto flusso, ventilazione non invasiva, ventilazione meccanica oppure ossigenazione extracorporea a membrana (ECMO)];
 - evidenza di shock (pressione arteriosa sistolica <90 mmHg, pressione arteriosa diastolica <60 mmHg o che richieda l'uso di farmaci vasopressori);
 - disfunzione renale, epatica o neurologica acuta significativa;
 - ricovero in terapia intensiva;
 - decesso.
- a. n1 = numero di partecipanti che rispondevano alla definizione dell'endpoint.
 - b. n2 = numero di partecipanti a rischio per l'endpoint.
 - c. L'intervallo di confidenza (IC) a due code per l'efficacia del vaccino è stato ricavato utilizzando il metodo di Clopper e Pearson corretto in funzione della durata della sorveglianza.
 - d. L'efficacia è stata valutata nell'intera popolazione di sicurezza disponibile dopo la dose 1 (popolazione intention-to-treat modificata), che comprendeva tutti i partecipanti randomizzati che avevano ricevuto almeno 1 dose dell'intervento in studio.
 - e. Durata totale della sorveglianza espressa in 1.000 persone/anno per il determinato endpoint per tutti i partecipanti all'interno di ciascun gruppo a rischio per l'endpoint. Il periodo di tempo per il cumulo dei casi di COVID-19 parte dalla somministrazione della dose 1 fino alla fine del periodo di sorveglianza.
 - f. L'efficacia è stata valutata nella popolazione valutabile ai fini dell'efficacia (7 giorni), che comprendeva tutti i partecipanti eleggibili randomizzati all'interno della finestra temporale predefinita che hanno ricevuto integralmente la(e) dose(i) dell'intervento in studio e non presentano altre deviazioni importanti rispetto al protocollo, secondo quanto stabilito dal medico.
 - g. Durata totale della sorveglianza espressa in 1.000 persone/anno per il determinato endpoint per tutti i partecipanti all'interno di ciascun gruppo a rischio per l'endpoint. Il periodo di tempo per il cumulo dei casi di COVID-19 parte dai 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2 fino alla fine del periodo di sorveglianza.

Efficacia e immunogenicità negli adolescenti di età compresa fra 12 e 15 anni – dopo 2 dosi

In un'analisi dello Studio 2 condotta su adolescenti di età compresa fra 12 e 15 anni senza evidenza di infezione pregressa, non sono stati identificati casi tra i 1.005 partecipanti che avevano ricevuto il vaccino, mentre si sono verificati 16 casi tra i 978 partecipanti che avevano ricevuto placebo. La stima puntuale di efficacia risulta pari al 100% (intervallo di confidenza al 95% compreso fra 75,3 e 100,0). Nei partecipanti con o senza evidenza di infezione pregressa si sono verificati 0 casi tra i 1.119 partecipanti che avevano ricevuto il vaccino, e 18 casi tra i 1.110 partecipanti che avevano ricevuto placebo. Anche questo indica che la stima puntuale di efficacia è pari a 100% (intervallo di confidenza al 95% compreso fra 78,1 e 100,0).

Nello Studio 2 è stata condotta un'analisi dei titoli degli anticorpi neutralizzanti SARS-CoV-2 un mese dopo la somministrazione della dose 2 in un sottogruppo di partecipanti, selezionati in modo casuale, che non presentavano evidenza sierologica o virologica di infezione pregressa da SARS-CoV-2 fino a 1 mese dopo la somministrazione della dose 2, per confrontare la risposta negli adolescenti di età compresa fra 12 e 15 anni (n = 190) e quella nei partecipanti di età compresa fra 16 e 25 anni (n = 170).

Il rapporto della media geometrica dei titoli anticorpali (GMT) fra la fascia di età compresa fra 12 e 15 anni e la fascia di età compresa fra 16 e 25 anni è risultato pari a 1,76, con un IC al 95% a 2 code compreso fra 1,47 e 2,10. Pertanto, il criterio di non inferiorità fissato a 1,5 volte è risultato soddisfatto, poiché il limite inferiore dell'IC al 95% a due code per il rapporto della media geometrica (GMR) è risultato >0,67.

Efficacia e immunogenicità nei bambini di età compresa fra 5 e 11 anni (cioè da 5 a meno di 12 anni di età) dopo 2 dosi

Lo Studio 3 è uno studio di fase 2/3 composto da una parte in aperto per la determinazione della dose del vaccino (fase 1) e da una parte di efficacia, multicentrica, multinazionale, randomizzata, controllata con placebo salino, in cieco per l'osservatore (fase 2/3) che ha arruolato partecipanti di età compresa fra 5 e 11 anni. La maggior parte (94,4%) dei soggetti randomizzati al vaccino ha ricevuto la seconda vaccinazione a distanza di 19-23 giorni dalla prima.

I risultati descrittivi dell'efficacia del vaccino in bambini di età compresa fra 5 e 11 anni senza evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2 sono riportati nella Tabella 5. Non sono stati osservati casi di COVID-19 né nel gruppo trattato con vaccino né nel gruppo trattato con placebo nei soggetti con evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2.

Tabella 5. Efficacia del vaccino – Prima insorgenza di COVID-19 a partire dai 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2: soggetti senza evidenza di infezione entro i 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2 – Fase 2/3 – Popolazione di bambini di età compresa fra 5 e 11 anni valutabile ai fini dell'efficacia

Prima insorgenza di COVID-19 a partire dai 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2 in bambini di età compresa fra 5 e 11 anni senza evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2*			
	Vaccino a mRNA anti-COVID-19 10 mcg/dose N^a=1.305 Casi n1^b Durata della sorveglianza^c (n2^d)	Placebo N^a=663 Casi n1^b Durata della sorveglianza^c (n2^d)	% di efficacia del vaccino (IC al 95%)
Bambini di età compresa fra 5 e 11 anni	3 0,322 (1.273)	16 0,159 (637)	90,7 (67,7; 98,3)

Nota: i casi confermati sono stati stabiliti utilizzando la tecnica della reazione a catena della polimerasi inversa (*Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction*, RT PCR), e in base alla presenza di almeno 1 sintomo compatibile con COVID-19 (i sintomi comprendevano: febbre, tosse di nuova insorgenza o peggiorata, respiro affannoso di nuova insorgenza o peggiorato, brividi, dolore muscolare di nuova insorgenza o peggiorato, perdita del gusto o dell'olfatto di nuova insorgenza, mal di gola, diarrea, vomito).

* Nell'analisi sono stati compresi i partecipanti senza evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2 (cioè esito negativo del test [sierologico] per anticorpi anti-N alla visita 1, e SARS-CoV-2 non rilevato mediante NAAT [tampone nasale] alle visite 1 e 2), e con NAAT (tampone nasale) negativo a ogni visita non programmata entro i 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2.

- N = numero di partecipanti nel gruppo specificato.
- n1 = numero di partecipanti che rispondevano alla definizione dell'endpoint.
- Durata totale della sorveglianza espressa in 1.000 persone/anno per il determinato endpoint per tutti i partecipanti all'interno di ciascun gruppo a rischio per l'endpoint. Il periodo di tempo per il cumulo dei casi di COVID-19 parte dai 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2 fino alla fine del periodo di sorveglianza.
- n2 = numero di partecipanti a rischio per l'endpoint.

Nello Studio 3, un'analisi dei titoli degli anticorpi neutralizzati anti-SARS-CoV-2 al 50% (NT50) 1 mese dopo la somministrazione della dose 2 in un sottogruppo di partecipanti, selezionati in modo casuale, ha dimostrato l'efficacia per *immunobridging* confrontando le risposte immunitarie tra i bambini di età compresa fra 5 e 11 anni (cioè da 5 a meno di 12 anni di età) nella parte di fase 2/3 dello Studio 3 e i soggetti di età compresa fra 16 e 25 anni nella parte di fase 2/3 dello Studio 2 che non presentavano evidenza sierologica o virologica di infezione pregressa da SARS-CoV-2 fino a 1 mese dopo la somministrazione della dose 2, soddisfacendo i criteri prespecificati di *immunobridging* sia in termini di rapporto della media geometrica (GMR) che di differenza nei tassi di sierorisposta, definiti come un aumento di 4 volte dei NT50 contro SARS-CoV-2 rispetto al basale (prima della somministrazione della dose 1).

La GMR dei NT50 anti-SARS-CoV-1 1 mese dopo la somministrazione della dose 2 nei bambini di età compresa fra 5 e 11 anni (cioè da 5 a meno di 12 anni di età) e di quella dei giovani adulti di età compresa fra 16 e 25 anni di età era dell'1,04 (IC al 95% a due code: 0,93; 1,18). Tra i partecipanti che non presentavano evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2 fino a 1 mese dopo la somministrazione della dose 2, il 99,2% dei bambini di età compresa fra 5 e 11 anni e il 99,2% dei soggetti di età compresa fra 16 e 25 anni presentavano siero-risposta a 1 mese dopo la somministrazione della dose 2. La differenza delle percentuali di soggetti con sierorisposta tra le

2 fasce d'età (bambini – giovani adulti) era dello 0,0% (IC al 95% bilaterale: -2,0% 2,2%). Queste informazioni sono riportate nella Tabella 6.

Tabella 6. Riassunto del rapporto della media geometrica per il titolo neutralizzante al 50% e differenza nelle percentuali di soggetti con siero-risposta – confronto tra bambini di età compresa fra 5 e 11 anni (Studio 3) e soggetti di età compresa fra 16 e 25 anni (Studio 2) – soggetti senza evidenza di infezione fino a 1 mese dopo la somministrazione della dose 2 – sottogruppo di immunobridging – Fase 2/3 – popolazione valutabile ai fini dell'immunogenicità

		Vaccino a mRNA anti-COVID-19		5-11 anni/ 16-25 anni	
		10 mcg/dose 5-11 anni N ^a =264	30 mcg/dose 16-25 anni N ^a = 253		
	Punto temporale ^b	GMT ^c (IC al 95% ^c)	GMT ^c (IC al 95% ^c)	GMR ^d (IC al 95 ^d)	Obiettivo di immunobridging raggiunto (S/N)
Media geometrica del titolo di neutralizzanti al 50% (GMT ^c)	1 mese dopo la dose 2	1.197,6 (1.106,1; 1.296,6)	1.146,5 (1.045,5; 1.257,2)	1,04 (0,93; 1,18)	S
	Punto temporale ^b	n ^g (%) (IC al 95 ^h)	n ^g (%) (IC al 95 ^h)	% di differenza ⁱ (IC al 95 ⁱ)	Obiettivo di immunobridging raggiunto (S/N)
Tasso di sieroriposta (%) per il titolo di neutralizzanti al 50% ^f	1 mese dopo la dose 2	262 (99,2) (97,3; 99,9)	251 (99,2) (97,2; 99,9)	0.0 (-2,0; 2,2)	S

Abbreviazioni: IC = intervallo di confidenza; GMR = rapporto della media geometrica; GMT = titolo geometrico medio; LLOQ = limite inferiore di quantificazione; NAAD = test di amplificazione degli acidi nucleici; NT50 = titolo neutralizzante al 50%; SARS-CoV-2 = coronavirus-2 da sindrome respiratoria acuta severa.

Nota: nell'analisi sono stati compresi i partecipanti senza evidenza sierologica o virologica (entro 1 mese dalla raccolta del campione di sangue effettuato dopo la dose 2) di infezione pregressa da SARS-CoV-2 (cioè esito negativo del test [sierologico] per anticorpi anti-N e SARS-CoV-2 non rilevato mediante NAAT [tampone nasale]), e con NAAT (tampone nasale) negativo a ogni visita non programmata entro 1 mese dalla raccolta del campione di sangue per la dose 2 e anamnesi negativa per COVID-19.

Nota: la sieroriposta è definita come un aumento ≥ 4 volte rispetto al basale (prima della somministrazione della dose 1). Se la misurazione al basale è al di sotto del LLOQ, si considera sieroriposta un risultato $\geq 4 \times$ LLOQ ad un saggio post-vaccinazione.

- N = numero di partecipanti con risultati validi e confermati prima della vaccinazione fino ad 1 mese dopo la seconda dose. Questi valori rappresentano i denominatori per il calcolo delle percentuali dei tassi di sieroriposta.
- Tempistiche per la raccolta dei campioni di sangue specificate dal protocollo.
- Il calcolo dei GMT e degli IC al 95% a 2 code è stato effettuato elevando a potenza la differenza media logaritmica del saggio e gli IC corrispondenti (in base alla distribuzione t di Student). I risultati dei saggi inferiori al LLOQ sono stati fissati a $0,5 \times$ LLOQ.
- Il calcolo dei GMR e degli IC al 95% a 2 code è stato effettuato elevando a potenza la differenza media logaritmica del saggio (5-11 anni meno 16-25anni) e gli IC corrispondenti (in base alla distribuzione t di Student).
- L'immunobridging basato sul GMT è considerato dichiarato se il limite inferiore dell'IC al 95% a 2 code per il GMR è superiore a 0,67 e la stima puntuale del GMR è $\geq 0,8$.
- La determinazione del valore del NT50 per SARS-CoV-2 è stata effettuata tramite saggio di microneutralizzazione virale SARS-CoV-2mNeonGreen. Il saggio si avvale di un virus segnalatore

fluorescente ricavato dal ceppo USA_WA1/2020, e la lettura della neutralizzazione virale viene effettuata su cellule Vero monostratificate. Il NT50 del campione è espresso come inverso della diluizione del siero richiesta per neutralizzare il 50% del virus.

- g. n = numero di partecipanti con siero-risposta in base ai NT50 fino ad 1 mese dopo la seconda dose.
- h. IC a 2 code esatto basato sul metodo di Clopper e Pearson.
- i. Differenza di proporzioni espressa in percentuale (5-11 anni meno 16-25 anni).
- j. IC a 2 code basato sul metodo di Miettinen e Nurminen per la differenza di proporzioni, espresse in percentuale.
- k. L'*immunobridging* basato sulla sierorisposta è considerato raggiunto se il limite inferiore dell'IC al 95% a 2 code per la differenza nelle siero-risposte è superiore a -10,0%.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Comirnaty nella popolazione pediatrica per la prevenzione di COVID-19 (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

Questo medicinale è stato autorizzato con procedura "subordinata a condizioni". Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale. L'Agenzia europea dei medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

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 e tossicità della riproduzione e dello sviluppo.

Tossicità generale

I ratti che avevano ricevuto Comirnaty per via intramuscolare (3 dosi complete destinate all'uomo somministrate una volta a settimana, che generavano livelli relativamente più elevati nei ratti a causa delle differenze di peso corporeo) hanno mostrato edema ed eritema in sede di iniezione, e un incremento dei leucociti (inclusi basofili ed eosinofili) compatibile con una risposta infiammatoria, unitamente a una vacuolizzazione degli epatociti della vena porta, senza evidenza di danno epatico. Tutti gli effetti sono risultati reversibili.

Genotossicità/Potenziale cancerogeno

Non sono stati condotti studi di genotossicità o sul potenziale cancerogeno. Si ritiene che i componenti del vaccino (lipidi e mRNA) non presentino alcun potenziale genotossico.

Tossicità della riproduzione

La valutazione della tossicità della riproduzione e dello sviluppo è stata condotta nei ratti nel corso di uno studio combinato di fertilità e tossicità dello sviluppo, durante il quale femmine di ratto hanno ricevuto Comirnaty per via intramuscolare prima dell'accoppiamento e durante la gestazione (4 dosi complete destinate all'uomo, che generavano livelli relativamente più elevati nei ratti a causa delle differenze di peso corporeo, somministrate dal giorno 21 precedente all'accoppiamento fino al giorno 20 della gestazione). Sono state osservate risposte anticorpali neutralizzanti verso SARS-CoV-2 nelle madri animali da prima dell'accoppiamento al termine dello studio al giorno 21 dopo la nascita, così come nei feti e nella prole. Non si sono verificati effetti correlati al vaccino in termini di fertilità nelle femmine, gravidanza, sviluppo embrionale/fetale o sviluppo della prole. Non

sono disponibili dati su Comirnaty relativi al trasferimento placentare o all'escrezione nel latte materno del vaccino.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

((4-idrossibutil)azanedil)bis(esano-6,1-diil)bis(2-esildecanoato) (ALC-0315)

2-[(polietilenglicole)-2000]-N,N-ditetradecilacetammide (ALC-0159)

1,2-distearoil-sn-glicerolo-3-fosfolina (DSPC)

Colesterolo

Trometamolo

Trometamolo cloridrato

Saccarosio

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino chiuso

Flaconcino congelato

9 mesi se conservato a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C.

Il vaccino può essere fornito congelato a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C oppure tra -25 °C e -15 °C. Alla ricezione, il vaccino congelato può essere conservato a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C oppure tra 2 °C e -8 °C.

Se conservate congelate a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C, le confezioni da 10 flaconcini di vaccino possono essere scongelate a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per 4 ore, oppure è possibile scongelare i singoli flaconcini a temperatura ambiente (non superiore a 30 °C) per 30 minuti.

Flaconcino scongelato

Può essere conservato e trasportato per 10 settimane a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C durante il periodo di validità di 9 mesi.

- Al momento di trasferire il prodotto alla temperatura di conservazione compresa tra 2 °C e 8 °C, la data di scadenza aggiornata deve essere scritta sulla scatola esterna, e il vaccino dovrà essere utilizzato o gettato entro tale data di scadenza aggiornata. La data di scadenza originale deve essere barrata.
- Se il vaccino è fornito a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C, dovrà essere conservato a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C. Verificare che la data di scadenza riportata sulla scatola esterna sia stata aggiornata per rispecchiare la data di scadenza del prodotto refrigerato, e che la data di scadenza originale sia stata barrata.

Prima dell'uso, i flaconcini chiusi possono essere conservati fino a 12 ore a temperature comprese tra 8 °C e 30 °C.

Dopo lo scongelamento, i flaconcini possono essere maneggiati in condizioni di luce ambientale.

Una volta scongelato, il vaccino non deve essere ricongelato.

Gestione delle escursioni termiche durante la conservazione in frigorifero

- I dati sulla stabilità indicano che il flaconcino chiuso rimane stabile per un massimo di 10 settimane se conservato a temperature comprese tra -2 °C e 2 °C, durante il periodo di conservazione di 10 settimane a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C
- I dati sulla stabilità indicano che il flaconcino può essere conservato per un massimo di 24 ore a temperature comprese tra 8 °C e 30 °C; questo intervallo di tempo comprende un massimo di 12 ore dalla prima perforazione.

Queste informazioni servono a fornire una guida per gli operatori sanitari solo in caso di escursione termica temporanea.

Medicinale diluito

La stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per 12 ore a una temperatura compresa tra 2 °C e 30 °C in seguito a diluizione con soluzione iniettabile di sodio cloruro da 9 mg/mL (0,9%). Da un punto di vista microbiologico, salvo che il metodo di diluizione escluda il rischio di contaminazione microbica, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non viene utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione prima del suo impiego sono di responsabilità dell'operatore.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in congelatore a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Durante la conservazione, ridurre al minimo l'esposizione alla luce ambientale, ed evitare l'esposizione alla luce solare diretta e alla luce ultravioletta.

Per le condizioni di conservazione dopo lo scongelamento e la diluizione vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

1,3 mL di concentrato per dispersione iniettabile in flaconcino multidose trasparente da 2 mL (vetro di tipo I) con tappo (gomma bromobutilica sintetica) e capsula di chiusura rimovibile in plastica arancione con sigillo in alluminio. Ogni flaconcino contiene 10 dosi (vedere paragrafo 6.6).

Confezioni da 10 o 195 flaconcini.

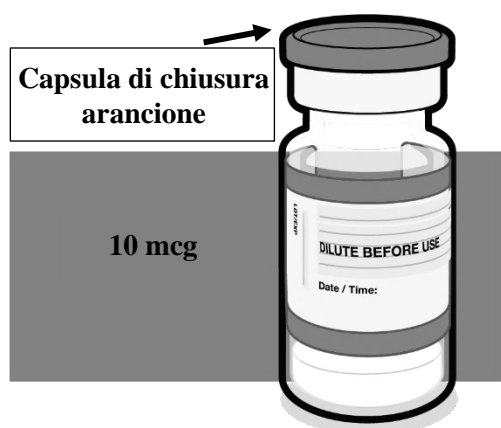
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Istruzioni per la manipolazione

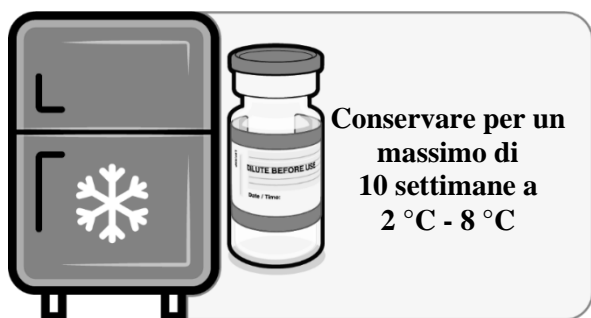
Comirnaty 10 microgrammi/dose deve essere preparato da un operatore sanitario adottando tecniche asettiche, per garantire la sterilità della dispersione preparata.

**VERIFICA DELLA DOSE DI COMIRNATY 10 MICROGRAMMI/DOSE
CONCENTRATO PER DISPERSIONE INIETTABILE (BAMBINI DI ETÀ 5-11 ANNI)**



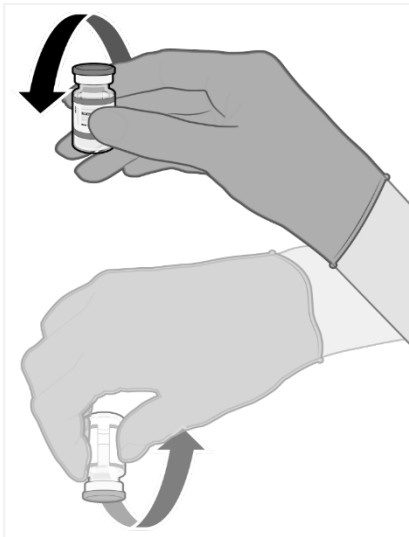
- Verificare che il flaconcino abbia una capsula di chiusura in plastica arancione.
- Se il flaconcino ha una capsula di chiusura in plastica viola, fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto di Comirnaty 30 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile.
- Se il flaconcino ha una capsula di chiusura in plastica grigia, fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto di Comirnaty 30 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile.

**MANIPOLAZIONE PRIMA DELL'USO DI COMIRNATY 10 MICROGRAMMI/DOSE
CONCENTRATO PER DISPERSIONE INIETTABILE (BAMBINI DI ETÀ 5-11 ANNI)**



- Se il flaconcino multidose viene conservato in congelatore, deve essere scongelato prima dell'uso. I flaconcini congelati devono essere trasferiti in un ambiente a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per scongelarsi. Possono essere necessarie 4 ore per scongelare una confezione da 10 flaconcini. Assicurarsi che i flaconcini siano completamente scongelati prima dell'uso.
- Al momento di trasferire il prodotto alla temperatura di conservazione compresa tra 2 °C e 8 °C, aggiornare la data di scadenza sulla scatola.
- Durante il periodo di validità di 9 mesi, i flaconcini chiusi possono essere conservati a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per un massimo di 10 settimane.
- In alternativa, è possibile scongelare i singoli flaconcini congelati per 30 minuti a una temperatura non superiore a 30 °C.
- Prima dell'uso, il flaconcino chiuso può essere conservato fino a 12 ore a una temperatura non superiore a 30 °C. Dopo lo scongelamento, i flaconcini possono essere maneggiati in condizioni di luce ambientale.

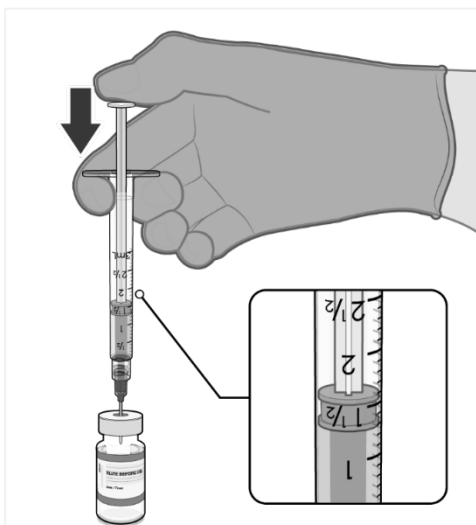
**MISCELAZIONE PRIMA DELLA DILUIZIONE DI COMIRNATY
10 MICROGRAMMI/DOSE CONCENTRATO PER DISPERSIONE INIETTABILE
(BAMBINI DI ETÀ 5-11 ANNI)**



Delicatamente per 10 volte

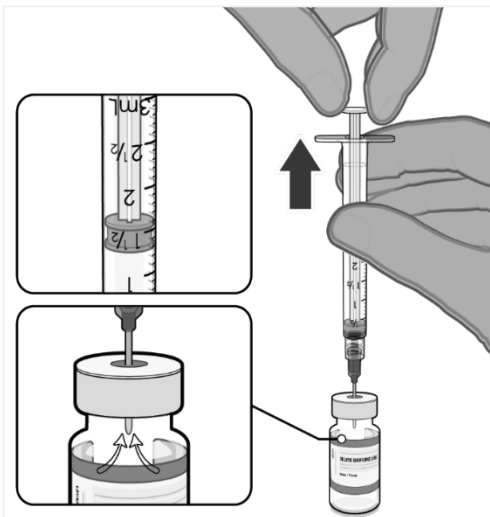
- Attendere che il flaconcino scongelato raggiunga la temperatura ambiente e capovolgerlo delicatamente per 10 volte prima della diluizione. Non agitare.
- Prima della diluizione, la dispersione scongelata può contenere particelle amorfe opache, di colore da bianco a biancastro.

**DILUIZIONE DI COMIRNATY 10 MICROGRAMMI/DOSE CONCENTRATO PER
DISPERSIONE INIETTABILE (BAMBINI DI ETÀ 5-11 ANNI)**



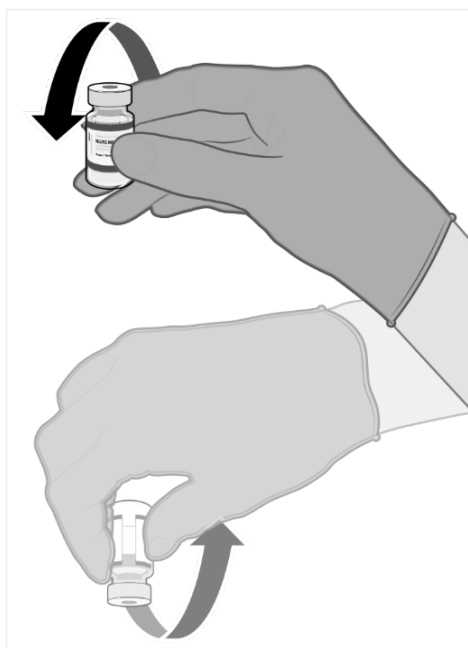
**1,3 mL di soluzione iniettabile di sodio
cloruro allo 0,9%**

- Il vaccino scongelato deve essere diluito all'interno del flaconcino originale con 1,3 mL di soluzione iniettabile di sodio cloruro da 9 mg/mL (0,9%), utilizzando un ago calibro 21 (o più sottile) e adottando tecniche asettiche.



Tirare indietro lo stantuffo fino a 1,3 mL per rimuovere l'aria dal flaconcino

- Stabilizzare la pressione nel flaconcino prima di rimuovere l'ago dal tappo del flaconcino, aspirando 1,3 mL di aria nella siringa del solvente vuota.



Delicatamente per 10 volte

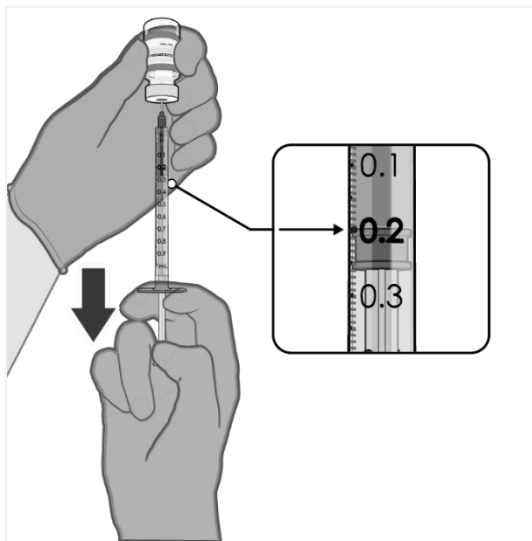
- Capovolgere delicatamente la dispersione diluita per 10 volte. Non agitare.
- Il vaccino diluito deve apparire come una dispersione di colore da bianco a biancastro, priva di particelle visibili. In presenza di particelle o in caso di alterazione del colore, non utilizzare il vaccino diluito.



Annotare adeguatamente data e ora di scadenza della dispersione diluita. Utilizzare entro 12 ore dalla diluizione.

- Dopo la diluizione, annotare adeguatamente sui flaconcini data e ora di scadenza della dispersione diluita (12 ore dalla diluizione).
- Dopo la diluizione, conservare a una temperatura compresa tra 2 °C e 30 °C, e utilizzare entro 12 ore.
- Non congelare né agitare la dispersione diluita. Se refrigerata, attendere che la dispersione diluita raggiunga la temperatura ambiente prima dell'uso.

**PREPARAZIONE DELLE SINGOLE DOSI DA 0,2 mL DI COMIRNATY
10 MICROGRAMMI/DOSE CONCENTRATO PER DISPERSIONE INIETTABILE
(BAMBINI DI ETÀ 5-11 ANNI)**



0,2 mL di vaccino diluito

- Dopo la diluizione, il flaconcino contiene 2,6 mL, dai quali è possibile estrarre 10 dosi da 0,2 mL.
- Adottando tecniche asettiche, pulire il tappo del flaconcino con un tampone disinfettante monouso.
- Aspirare 0,2 mL di Comirnaty per bambini di età compresa fra 5 e 11 anni.

Per estrarre 10 dosi da un singolo flaconcino, è necessario utilizzare siringhe e/o aghi di precisione (basso volume morto). L'insieme di siringa e ago di precisione deve avere un volume morto non superiore a 35 microlitri.

In caso di utilizzo di siringhe e aghi standard, il volume residuo potrebbe non essere sufficiente per estrarre dieci dosi da un singolo flaconcino.

- Ogni dose deve contenere 0,2 mL di vaccino.
- Se la quantità di vaccino rimanente all'interno del flaconcino non è sufficiente a garantire una dose completa da 0,2 mL, gettare il flaconcino e l'eventuale volume in eccesso.
- Gettare l'eventuale vaccino non utilizzato entro 12 ore dalla diluizione.

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

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Germania
Tel: +49 6131 9084-0
Fax: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

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

EU/1/20/1528/004
EU/1/20/1528/005

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 21 dicembre 2020
Data del rinnovo più recente: 3 novembre 2021

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORI DEI PRINCIPI ATTIVI BIOLOGICI E PRODUTTORI RESPONSABILI 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**
- E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITA' POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI**

A. PRODUTTORI DEI PRINCIPI ATTIVI BIOLOGICI E PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo dei produttori del(dei) principio(i) attivo(i) biologico(i)

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Germania

BioNTech Manufacturing Marburg GmbH
Emil-von-Behring-Strasse 76
35401 Marburg
Germania

Rentschler Biopharma SE
Erwin-Rentschler-Strasse 21
88471 Laupheim
Germania

Wyeth BioPharma Division of Wyeth Pharmaceuticals LLC
1 Burt Road
Andover, MA 01810
Stati Uniti

Nome e indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 - 19
55116 Mainz
Germania

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
2870 Puurs
Belgio

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

Alla luce della dichiarata emergenza sanitaria pubblica di interesse internazionale, e al fine di garantire una fornitura tempestiva, questo medicinale è soggetto a una deroga di durata limitata che consente di fare affidamento sui test di controllo dei lotti condotti nel(i) sito(i) registrato(i) situato(i) in un paese terzo. La validità di questa esenzione termina il 31 agosto 2021. L'implementazione delle disposizioni UE in materia di controllo dei lotti, comprese le necessarie variazioni dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio, deve essere completata al massimo entro il 31 agosto 2021 in linea con il piano concordato per questo trasferimento di test. Le relazioni sullo stato di avanzamento devono essere presentate il 31 marzo 2021 e devono essere incluse nella domanda di rinnovo annuale.

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 dei medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

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 dei 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).

E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITÀ POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI

La presente autorizzazione all'immissione in commercio è subordinata a condizioni; pertanto ai sensi dell'articolo 14-bis del Regolamento 726/2004/CE e successive modifiche, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
Per completare la caratterizzazione del principio attivo e del prodotto finito, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve fornire dati supplementari.	Luglio 2021. Relazioni intermedie: 31 marzo 2021
Per garantire una qualità costante del prodotto, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve fornire informazioni aggiuntive per migliorare la strategia di controllo, tra cui le specifiche del principio attivo e del prodotto finito.	Luglio 2021. Relazioni intermedie: 31 marzo 2021

Descrizione	Tempistica
Per confermare il profilo di purezza, garantire un controllo di qualità approfondito e assicurare l'uniformità tra i vari lotti lungo tutto il ciclo di vita del prodotto finito, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve fornire informazioni aggiuntive sul processo di sintesi e sulla strategia di controllo per l'eccipiente ALC-0315.	Luglio 2021. Relazioni intermedie: gennaio 2021, aprile 2021
Per confermare il profilo di purezza, garantire un controllo di qualità approfondito e assicurare l'uniformità tra i vari lotti lungo tutto il ciclo di vita del prodotto finito, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve fornire informazioni aggiuntive sul processo di sintesi e sulla strategia di controllo per l'eccipiente ALC-0159.	Luglio 2021. Relazioni intermedie: gennaio 2021, aprile 2021
Per confermare l'efficacia e la sicurezza di Comirnaty, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve fornire la relazione finale sullo studio clinico relativa allo studio C4591001 randomizzato, controllato verso placebo, in cieco per l'osservatore.	Dicembre 2023
Per confermare l'efficacia e la sicurezza di Comirnaty, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve fornire la relazione finale sullo studio clinico relativa allo studio C4591007 randomizzato, controllato verso placebo, in cieco per l'osservatore.	Luglio 2024

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ETICHETTA DELLA SCATOLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

COMIRNATY 30 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile
Adulti e adolescenti dai 12 anni di età
vaccino a mRNA anti-COVID-19 (modificato a livello dei nucleosidi)
tozinameran

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Dopo la diluizione, ogni flaconcino contiene 6 dosi da 0,3 mL.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, colesterolo, potassio cloruro, potassio diidrogeno fosfato, sodio cloruro, fosfato disodico diidrato, saccarosio, acqua per preparazioni iniettabili, sodio idrossido, acido cloridrico

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Concentrato per dispersione iniettabile
195 flaconcini multidose

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso intramuscolare dopo diluizione.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Scansionare il codice QR per maggiori informazioni.

Diluire prima dell'uso. Diluire il contenuto di ogni flaconcino con 1,8 mL di soluzione iniettabile di sodio cloruro da 9 mg/mL (0,9%).

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad. (a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C)
Data di scadenza a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C:

(Massimo 1 mese. Barrare la precedente data di scadenza)

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservazione

Prima della diluizione, conservare a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Dopo la diluizione, conservare il vaccino a una temperatura compresa tra 2 °C e 30 °C e utilizzare entro 6 ore.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Germania

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

EU/1/20/1528/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN

NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DEL FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

COMIRNATY 30 mcg concentrato sterile
vaccino a mRNA anti-COVID-19
tozinameran
i.m.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

6 dosi da 30 mcg dopo diluizione

6. ALTRO

Ora di scadenza dispersione diluita:

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

COMIRNATY 30 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile
Adulti e adolescenti dai 12 anni di età
vaccino a mRNA anti-COVID-19 (modificato a livello dei nucleosidi)
tozinameran

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino contiene 6 dosi da 0,3 mL.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, colesterolo, trometamolo, trometamolo cloridrato, saccarosio, acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Dispersione per preparazione iniettabile
195 flaconcini multidose
10 flaconcini multidose

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso intramuscolare.
Non diluire prima dell'uso.

Scansionare il codice QR per maggiori informazioni.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad. (a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C)
Data di scadenza a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C:
(Massimo 10 settimane. Barrare la precedente data di scadenza)

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONEConservazione

Dopo la ricezione, conservare a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C. Non ricongelare dopo lo scongelamento.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso e per maggiori informazioni sulla conservazione.

Dopo la prima perforazione, conservare a una temperatura compresa tra 2 °C e 30 °C e utilizzare entro 12 ore.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Germania

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

EU/1/20/1528/003 195 flaconcini multidose

EU/1/20/1528/002 10 flaconcini multidose

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN

NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DEL FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

COMIRNATY 30 mcg iniettabile
vaccino a mRNA anti-COVID-19
tozinameran
i.m.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Non diluire

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

6 dosi da 30 mcg

6. ALTRO

Ora di scadenza:

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

COMIRNATY 10 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile
Bambini di età compresa fra 5 e 11 anni
vaccino a mRNA anti-COVID-19 (modificato a livello dei nucleosidi)
tozinameran

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Dopo la diluizione, ogni flaconcino contiene 10 dosi da 0,2 mL.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, colesterolo, trometamolo, trometamolo cloridrato, saccarosio, acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Concentrato per dispersione iniettabile
10 flaconcini multidose
195 flaconcini multidose

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso intramuscolare dopo diluizione.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso e le informazioni aggiuntive sulla conservazione.

Scansionare il codice QR per maggiori informazioni.

Diluire prima dell'uso. Diluire il contenuto di ogni flaconcino con 1,3 mL di soluzione iniettabile di sodio cloruro da 9 mg/mL (0,9%).

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad. (a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C)
Data di scadenza a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C:

(Massimo 10 settimane. Barrare la precedente data di scadenza)

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservazione

Dopo la ricezione, conservare a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C. Non ricongelare dopo lo scongelamento.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Dopo la diluizione, conservare il vaccino a una temperatura compresa tra 2 °C e 30 °C e utilizzare entro 12 ore.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Germania

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

EU/1/20/1528/004 10 flaconcini multidose
EU/1/20/1528/005 195 flaconcini multidose

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DEL FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

COMIRNATY 10 mcg concentrato sterile
vaccino a mRNA anti-COVID-19
tozinameran
i.m.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

10 dosi da 10 mcg dopo diluizione

6. ALTRO

Data/ora di scadenza dispersione diluita:

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

Comirnaty 30 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile Adulti e adolescenti dai 12 anni di età Vaccino a mRNA anti-COVID-19 (modificato a livello dei nucleosidi) tozinameran

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di ricevere questo vaccino perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Comirnaty e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di ricevere Comirnaty
3. Come viene somministrato Comirnaty
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Comirnaty
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Comirnaty e a cosa serve

Comirnaty è un vaccino utilizzato per la prevenzione di COVID-19, malattia causata dal virus SARS-CoV-2.

Comirnaty 30 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile viene somministrato agli adulti e agli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni.

Il vaccino induce il sistema immunitario (le difese naturali dell'organismo) a produrre gli anticorpi e le cellule del sangue attive contro il virus, conferendo così una protezione anti COVID-19.

Poiché Comirnaty non contiene il virus per indurre l'immunità, non può trasmettere COVID-19.

2. Cosa deve sapere prima di ricevere Comirnaty

Comirnaty non deve essere somministrato

- se è allergico al principio attivo o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di ricevere il vaccino se:

- ha avuto una grave reazione allergica o problemi respiratori dopo l'iniezione di un altro vaccino o dopo avere ricevuto Comirnaty in passato;
- la procedura di vaccinazione le provoca agitazione oppure è svenuto dopo un'iniezione;
- ha una malattia o un'infezione grave con febbre alta. Tuttavia, se ha una febbre lieve o un'infezione delle vie respiratorie superiori (come un raffreddore) potrà comunque ricevere la vaccinazione;
- ha un problema di sanguinamento, una tendenza alla formazione di lividi, o se usa medicinali

- per prevenire la formazione di coaguli di sangue;
- ha un sistema immunitario indebolito, a causa di una malattia come l'infezione da HIV, o di medicinali che influenzano il sistema immunitario, come i corticosteroidi.

Dopo la vaccinazione con Comirnaty è presente un aumento del rischio di miocardite (infiammazione del muscolo cardiaco) e pericardite (infiammazione del rivestimento esterno del cuore) (vedere paragrafo 4). Queste condizioni possono svilupparsi pochi giorni dopo la vaccinazione e si sono verificate principalmente entro 14 giorni. Sono state osservate più spesso dopo la seconda dose di vaccino e nei maschi più giovani. Dopo la vaccinazione presti particolare attenzione ai segni di miocardite e pericardite, quali respiro corto, palpitazioni e dolore toracico, e si rivolga immediatamente al medico in caso di comparsa di tali sintomi.

Come per tutti i vaccini, Comirnaty potrebbe non proteggere completamente tutti coloro che lo ricevono, e la durata della protezione non è nota.

Potrebbe esserle somministrata una terza dose di Comirnaty. È possibile che l'efficacia di Comirnaty, anche dopo la terza dose, sia inferiore nelle persone immunocompromesse. In questi casi, dovrà continuare a mantenere le precauzioni fisiche per contribuire alla prevenzione di COVID-19. Se opportuno, inoltre, i suoi contatti stretti dovranno essere vaccinati. Parli con il medico delle raccomandazioni più adatte a lei.

Bambini

Comirnaty non è raccomandato nei bambini di età inferiore a 12 anni.

Altri medicinali e Comirnaty

Informi il medico o il farmacista se sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale, o se le è stato somministrato di recente qualsiasi altro vaccino.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di ricevere questo vaccino.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Alcuni degli effetti della vaccinazione menzionati al paragrafo 4 (Possibili effetti indesiderati) possono influenzare temporaneamente la capacità di guidare veicoli o usare macchinari. Attenda che questi effetti svaniscano prima di guidare veicoli o usare macchinari.

Comirnaty contiene potassio e sodio

Questo vaccino contiene potassio, meno di 1 mmol (39 mg) per dose, cioè è essenzialmente 'senza potassio'.

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

3. Come viene somministrato Comirnaty

Comirnaty viene somministrato dopo diluizione sotto forma di iniezione intramuscolare da 0,3 mL nella parte superiore del braccio.

Riceverà 2 iniezioni.

È raccomandabile che riceva la seconda dose dello stesso vaccino 3 settimane dopo la prima dose per completare il ciclo di vaccinazione.

È possibile somministrare una dose di richiamo (terza dose) di Comirnaty almeno 6 mesi dopo la seconda dose a soggetti di età pari o superiore a 18 anni.

Se è una persona immunocompromessa, potrebbe ricevere una terza dose di Comirnaty almeno 28 giorni dopo la seconda dose.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di Comirnaty, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i vaccini, Comirnaty può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati molto comuni: possono interessare più di 1 persona su 10

- nel sito di iniezione: dolore, gonfiore
- stanchezza
- mal di testa
- dolore muscolare
- brividi
- dolore articolare
- diarrea
- febbre

Alcuni di questi effetti indesiderati sono risultati leggermente più frequenti negli adolescenti di età compresa fra 12 e 15 anni rispetto agli adulti.

Effetti indesiderati comuni: possono interessare fino a 1 persona su 10

- arrossamento nel sito di iniezione
- nausea
- vomito

Effetti indesiderati non comuni: possono interessare fino a 1 persona su 100

- ingrossamento dei linfonodi (osservato con maggiore frequenza dopo la dose di richiamo)
- malessere
- dolore al braccio
- insonnia
- prurito nel sito di iniezione
- reazioni allergiche quali eruzione cutanea o prurito
- sensazione di debolezza o mancanza di energia/sonno
- appetito ridotto
- sudorazione eccessiva
- sudorazione durante la notte

Effetti indesiderati rari: possono interessare fino a 1 persona su 1.000

- paresi temporanea di un lato del viso
- reazioni allergiche quali orticaria o gonfiore del viso

Effetti indesiderati molto rari: possono interessare fino a 1 persona su 10 000

- infiammazione del muscolo cardiaco (miocardite) o infiammazione del rivestimento esterno del cuore (pericardite) che possono causare respiro corto, palpitazioni o dolore toracico

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

- reazione allergica grave
- gonfiore esteso del braccio vaccinato
- gonfiore del viso (gonfiore del viso può manifestarsi in soggetti sottoposti in passato a iniezioni cosmetiche facciali a base di filler dermici)
- reazione cutanea che causa macchie o chiazze rosse sulla pelle, che possono avere l'aspetto di

un bersaglio o “occhio di bue” con un nucleo rosso scuro circondato da anelli rosso chiaro (eritema multiforme)

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all’infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell’[allegato V](#), includendo il numero di lotto, se disponibile. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Comirnaty

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Le informazioni seguenti, relative alla conservazione, alla scadenza, all’uso e alla manipolazione, sono destinate agli operatori sanitari.

Non utilizzare questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull’etichetta dopo “Scad.”. La data di scadenza si riferisce all’ultimo giorno di quel mese.

Conservare in congelatore a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C. Durante il periodo di validità di 9 mesi, i flaconcini chiusi possono essere conservati e trasportati a una temperatura compresa tra -25 °C e -15 °C per un unico periodo di tempo della durata massima di 2 settimane, e possono essere nuovamente riportati a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Se conservate congelate a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C, le confezioni da 195 flaconcini di vaccino possono essere scongelate a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per 3 ore, oppure è possibile scongelare i singoli flaconcini a temperatura ambiente (non superiore a 30 °C) per 30 minuti.

Trasferimenti di flaconcini congelati conservati a temperatura ultra-bassa (<-60 °C)

- Una volta estratti dal congelatore a temperatura ultra-bassa (<-60 °C), i vassoi di flaconcini a coperchio chiuso contenenti 195 flaconcini possono rimanere a temperature non superiori a 25 °C per un massimo di 5 minuti.
- Una volta estratti dal congelatore a temperatura ultra-bassa (<-60 °C), i vassoi di flaconcini a coperchio aperto o i vassoi di flaconcini contenenti meno di 195 flaconcini possono rimanere a temperature non superiori a 25 °C per un massimo di 3 minuti.
- Dopo essere stati nuovamente trasferiti in congelatore in seguito all’esposizione a temperature non superiori a 25 °C, i vassoi di flaconcini devono rimanere in congelatore per almeno 2 ore prima che sia possibile estrarli nuovamente.

Trasferimenti di flaconcini congelati conservati a una temperatura compresa tra -25 °C e -15 °C

- Una volta estratti dal congelatore (a una temperatura compresa tra -25 °C e -15 °C), i vassoi di flaconcini a coperchio chiuso contenenti 195 flaconcini possono rimanere a temperature non superiori a 25 °C per un massimo di 3 minuti.
- Una volta estratti dal congelatore (a una temperatura compresa tra -25 °C e -15 °C), i vassoi di flaconcini a coperchio aperto o i vassoi di flaconcini contenenti meno di 195 flaconcini possono rimanere a temperature non superiori a 25 °C per un massimo di 1 minuto.

Quando un flaconcino viene rimosso dal vassoio, deve essere scongelato per l’uso.

Una volta scongelato, il vaccino deve essere diluito e utilizzato immediatamente. Tuttavia, i dati sulla stabilità in uso hanno dimostrato che il vaccino non diluito, una volta tolto dal congelatore, può essere conservato fino a 1 mese a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C durante il periodo di validità di

9 mesi. Durante il periodo di validità di 1 mese a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C, è consentito il trasporto per un massimo di 12 ore. Prima dell'uso, il vaccino nel flaconcino chiuso può essere conservato fino a 2 ore a una temperatura non superiore a 30 °C.

Dopo lo scongelamento, i flaconcini possono essere maneggiati in condizioni di luce ambientale.

Dopo la diluizione, conservare e trasportare il vaccino a una temperatura compresa tra 2 °C e 30 °C e utilizzare entro 6 ore. Gettare il vaccino non utilizzato.

Dopo lo scongelamento e la diluizione, annotare la nuova data e ora di smaltimento sui flaconcini. Una volta scongelato, il vaccino non può essere ricongelato.

Non usi questo vaccino se nota la presenza di particelle nella diluizione o un'alterazione del colore.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Comirnaty

- Il principio attivo è un vaccino a mRNA anti-COVID-19 chiamato tozinameran. Dopo la diluizione, il flaconcino contiene 6 dosi da 0,3 mL, ciascuna contenente 30 microgrammi di tozinameran.
- Gli altri componenti sono:
 - ((4-idrossibutil)azanediil)bis(esano-6,1-diil)bis(2-esildecanoato) (ALC-0315)
 - 2-[(polietilenglicole)-2000]-N,N-ditetradecilacetammide (ALC-0159)
 - 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfolina (DSPC)
 - colesterolo
 - potassio cloruro
 - potassio diidrogeno fosfato
 - sodio cloruro
 - fosfato disodico diidrato
 - saccarosio
 - acqua per preparazioni iniettabili
 - sodio idrossido (per aggiustamento del pH)
 - acido cloridrico (per aggiustamento del pH)

Descrizione dell'aspetto di Comirnaty e contenuto della confezione

Il vaccino si presenta come una dispersione (pH: 6,9-7,9) di colore da bianco a biancastro, fornita in un flaconcino multidose da 6 dosi in flaconcino trasparente da 2 mL (vetro di tipo I) con tappo in gomma e capsula di chiusura rimovibile in plastica viola con sigillo in alluminio.

Confezione da 195 flaconcini.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Germania
Tel: +49 6131 9084-0
Fax: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

Produttori

BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 - 19
55116 Mainz
Germania

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
2870 Puurs
Belgio

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +370 52 51 4000

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон
България
Тел: +359 2 970 4333

Magyarország
Pfizer Kft
Tel: +36 1 488 3700

Česká republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420 283 004 111

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 526 100

Deutschland
BioNTech Manufacturing GmbH
Tel: +49 6131 90840

Nederland
Pfizer BV
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα
Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 6785 800

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

España
Pfizer, S.L.
Tel:+34914909900

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

France
Pfizer
Tél +33 1 58 07 34 40

România
Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf
Simi: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22 817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel.: +371 670 35 775

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel.: +386 (0) 1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL,
organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {MM/AAAA}

A questo medicinale è stata rilasciata un'autorizzazione "subordinata a condizioni". Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale. L'Agenzia europea dei medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e questo foglio illustrativo verrà aggiornato, se necessario.

Scansionare il codice con un dispositivo mobile per ottenere il foglio illustrativo in altre lingue.



URL: www.comirnatyglobal.com

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

Questo foglio è disponibile in tutte le lingue dell'Unione europea/dello Spazio economico europeo sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Somministrare Comirnaty per via intramuscolare dopo diluizione come ciclo primario di 2 dosi (da 0,3 mL ciascuna) a distanza di 3 settimane l'una dall'altra.

È possibile somministrare una dose di richiamo (terza dose) di Comirnaty almeno 6 mesi dopo la seconda dose a soggetti di età pari o superiore a 18 anni.

È possibile somministrare una terza dose almeno 28 giorni dopo la seconda dose a soggetti severamente immunocompromessi.

Tracciabilità

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

Istruzioni per la manipolazione

Comirnaty deve essere preparato da un operatore sanitario adottando tecniche asettiche, per garantire la sterilità della dispersione preparata.

Smaltimento

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

**VERIFICA DELLA DOSE DI COMIRNATY 30 MICROGRAMMI/DOSE
CONCENTRATO PER DISPERSIONE INIETTABILE (ADULTI E BAMBINI ≥12 ANNI)**



**Capsula di
chiusura viola**

- Verificare che il flaconcino abbia una capsula di chiusura in plastica viola.
- Se il flaconcino ha una capsula di chiusura in plastica grigia, fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto di Comirnaty 30 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile.
- Se il flaconcino ha una capsula di chiusura in plastica arancione, fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto di Comirnaty 10 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile.

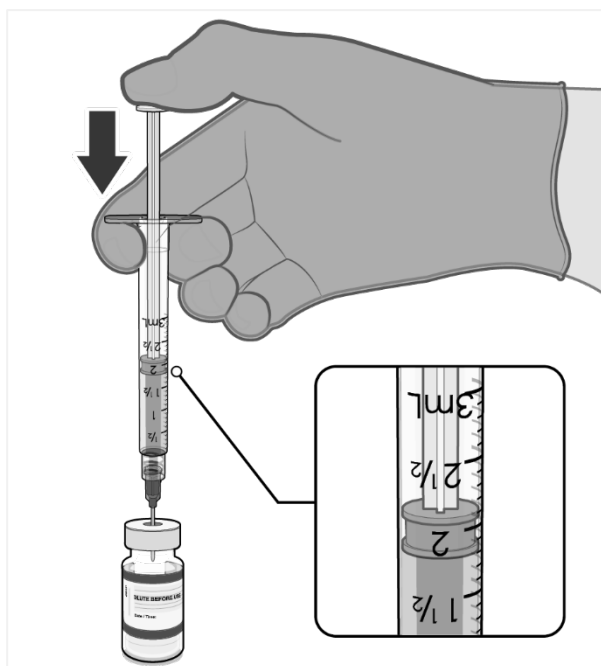
**SCONGELAMENTO PRIMA DELLA DILUIZIONE DI COMIRNATY
30 MICROGRAMMI/DOSE CONCENTRATO PER DISPERSIONE INIETTABILE
(ADULTI E BAMBINI ≥12 ANNI)**



**Non più di 2 ore a
temperatura
ambiente
(fino a 30 °C)**

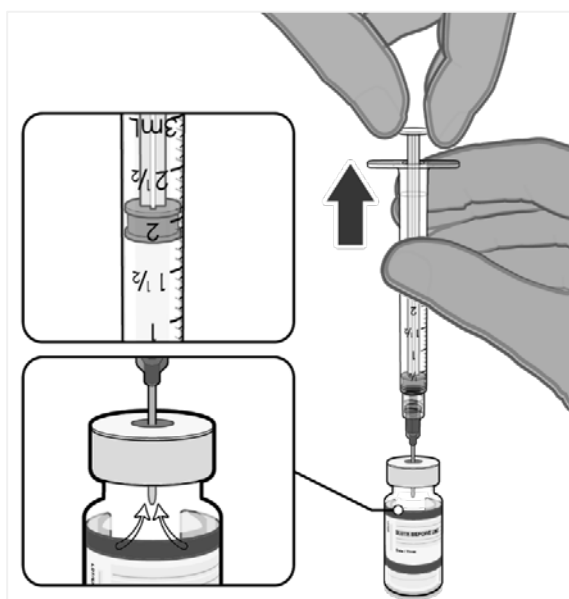
- Il flaconcino multidose viene conservato in congelatore e deve essere scongelato prima della diluizione. I flaconcini congelati devono essere trasferiti in un ambiente a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per scongelarsi. Possono essere necessarie 3 ore per scongelare una confezione da 195 flaconcini. In alternativa, è possibile scongelare i flaconcini congelati per 30 minuti a una temperatura non superiore a 30 °C per l'uso immediato.
- Il flaconcino chiuso può essere conservato fino a 1 mese a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C durante il periodo di validità di 9 mesi. Durante il periodo di validità di 1 mese a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C, è consentito il trasporto per un massimo di 12 ore.
- Attendere che il flaconcino scongelato raggiunga la temperatura ambiente. Prima dell'uso, il flaconcino chiuso può essere conservato fino a 2 ore a una temperatura non superiore a 30 °C. Dopo lo scongelamento, i flaconcini possono essere maneggiati in condizioni di luce ambientale.
- Capovolgere delicatamente il flaconcino per 10 volte prima della diluizione. Non agitare.
- Prima della diluizione, la dispersione scongelata può contenere particelle amorfe opache, di colore da bianco a biancastro.

DILUIZIONE DI COMIRNATY 30 MICROGRAMMI/DOSE CONCENTRATO PER DISPERSIONE INIETTABILE (ADULTI E BAMBINI ≥ 12 ANNI)



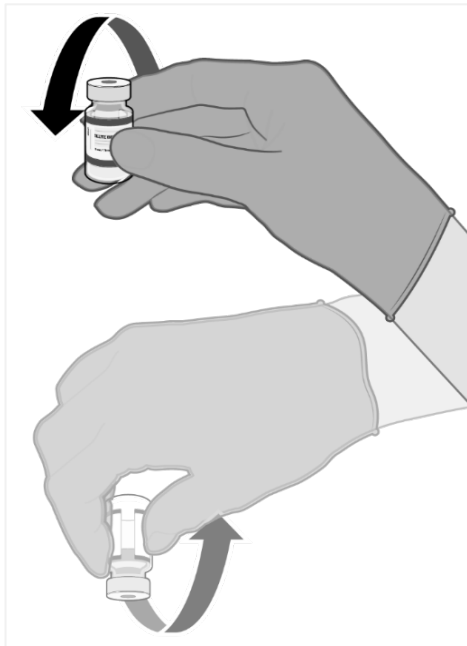
1,8 mL di soluzione iniettabile di sodio cloruro allo 0,9%

- Il vaccino scongelato deve essere diluito all'interno del flaconcino originale con 1,8 mL di soluzione iniettabile di sodio cloruro da 9 mg/mL (0,9%), utilizzando un ago calibro 21 (o più sottile) e adottando tecniche asettiche.



Tirare indietro lo stantuffo fino a 1,8 mL per rimuovere l'aria dal flaconcino.

- Stabilizzare la pressione nel flaconcino prima di rimuovere l'ago dal tappo del flaconcino, aspirando 1,8 mL di aria nella siringa del solvente vuota.



Delicatamente per 10 volte

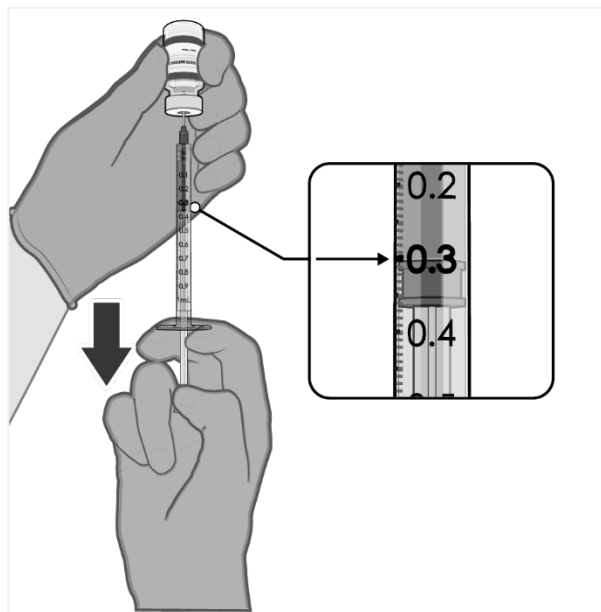
- Capovolgere delicatamente la dispersione diluita per 10 volte. Non agitare.
- Il vaccino diluito deve apparire come una dispersione di colore biancastro, priva di particelle visibili. In presenza di particelle o in caso di alterazione del colore, non utilizzare il vaccino diluito.



**Annotare adeguatamente data e ora di scadenza della dispersione diluita.
Utilizzare entro 6 ore dalla diluizione.**

- Dopo la diluizione, annotare adeguatamente sui flaconcini data e ora di scadenza della dispersione diluita (6 ore dalla diluizione).
- Dopo la diluizione, conservare a una temperatura compresa tra 2 °C e 30 °C, e utilizzare entro 6 ore, comprensive dell'eventuale tempo di trasporto.
- Non congelare né agitare la dispersione diluita. Se refrigerata, attendere che la dispersione diluita raggiunga la temperatura ambiente prima dell'uso.

**PREPARAZIONE DELLE SINGOLE DOSI DA 0,3 mL DI COMIRNATY
30 MICROGRAMMI/DOSE CONCENTRATO PER DISPERSIONE INIETTABILE
(ADULTI E BAMBINI ≥ 12 ANNI)**



0,3 mL di vaccino diluito

- Dopo la diluizione, il flaconcino contiene 2,25 mL, dai quali è possibile estrarre 6 dosi da 0,3 mL.
- Adottando tecniche asettiche, pulire il tappo del flaconcino con un tampone disinfettante monouso.
- Aspirare 0,3 mL di Comirnaty.

Per estrarre 6 dosi da un singolo flaconcino, è necessario utilizzare siringhe e/o aghi di precisione (basso volume morto). L'insieme di siringa e ago di precisione deve avere un volume morto non superiore a 35 microlitri.

In caso di utilizzo di siringhe e aghi standard, il volume residuo potrebbe non essere sufficiente per estrarre una sesta dose da un singolo flaconcino.

- Ogni dose deve contenere 0,3 mL di vaccino.
- Se la quantità di vaccino rimanente all'interno del flaconcino non è sufficiente a garantire una dose completa da 0,3 mL, gettare il flaconcino e l'eventuale volume in eccesso.
- Gettare l'eventuale vaccino non utilizzato entro 6 ore dalla diluizione.

Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

Comirnaty 30 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile Adulti e adolescenti dai 12 anni di età Vaccino a mRNA anti-COVID-19 (modificato a livello dei nucleosidi) tozinameran

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di ricevere questo vaccino perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Comirnaty e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di ricevere Comirnaty
3. Come viene somministrato Comirnaty
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Comirnaty
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Comirnaty e a cosa serve

Comirnaty è un vaccino utilizzato per la prevenzione di COVID-19, malattia causata dal virus SARS-CoV-2.

Comirnaty 30 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile viene somministrato agli adulti e agli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni.

Il vaccino induce il sistema immunitario (le difese naturali dell'organismo) a produrre gli anticorpi e le cellule del sangue attive contro il virus, conferendo così una protezione anti COVID-19.

Poiché Comirnaty non contiene il virus per indurre l'immunità, non può trasmettere COVID-19.

2. Cosa deve sapere prima di ricevere Comirnaty

Comirnaty non deve essere somministrato

- se è allergico al principio attivo o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di ricevere il vaccino se:

- ha avuto una grave reazione allergica o problemi respiratori dopo l'iniezione di un altro vaccino o dopo avere ricevuto Comirnaty in passato;
- la procedura di vaccinazione le provoca agitazione oppure è svenuto dopo un'iniezione;
- ha una malattia o un'infezione grave con febbre alta. Tuttavia, se ha una febbre lieve o un'infezione delle vie respiratorie superiori (come un raffreddore) potrà comunque ricevere la vaccinazione;
- ha un problema di sanguinamento, una tendenza alla formazione di lividi, o se usa medicinali

- per prevenire la formazione di coaguli di sangue;
- ha un sistema immunitario indebolito, a causa di una malattia come l'infezione da HIV, o di medicinali che influenzano il sistema immunitario, come i corticosteroidi.

Dopo la vaccinazione con Comirnaty è presente un aumento del rischio di miocardite (infiammazione del muscolo cardiaco) e pericardite (infiammazione del rivestimento esterno del cuore) (vedere paragrafo 4). Queste condizioni possono svilupparsi pochi giorni dopo la vaccinazione e si sono verificate principalmente entro 14 giorni. Sono state osservate più spesso dopo la seconda dose di vaccino e nei maschi più giovani. Dopo la vaccinazione preste particolare attenzione ai segni di miocardite e pericardite, quali respiro corto, palpitazioni e dolore toracico, e si rivolga immediatamente al medico in caso di comparsa di tali sintomi.

Come per tutti i vaccini, Comirnaty potrebbe non proteggere completamente tutti coloro che lo ricevono, e la durata della protezione non è nota.

Potrebbe esserle somministrata una terza dose di Comirnaty. È possibile che l'efficacia di Comirnaty, anche dopo la terza dose, sia inferiore nelle persone immunocompromesse. In questi casi, dovrà continuare a mantenere le precauzioni fisiche per contribuire alla prevenzione di COVID-19. Se opportuno, inoltre, i suoi contatti stretti dovranno essere vaccinati. Parli con il medico delle raccomandazioni più adatte a lei.

Bambini

Comirnaty non è raccomandato nei bambini di età inferiore a 12 anni.

Altri medicinali e Comirnaty

Informi il medico o il farmacista se sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale, o se le è stato somministrato di recente qualsiasi altro vaccino.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di ricevere questo vaccino.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Alcuni degli effetti della vaccinazione menzionati al paragrafo 4 (Possibili effetti indesiderati) possono influenzare temporaneamente la capacità di guidare veicoli o usare macchinari. Attenda che questi effetti svaniscano prima di guidare veicoli o usare macchinari.

3. Come viene somministrato Comirnaty

Comirnaty viene somministrato sotto forma di iniezione intramuscolare da 0,3 mL nella parte superiore del braccio.

Riceverà 2 iniezioni.

È raccomandabile che riceva la seconda dose dello stesso vaccino 3 settimane dopo la prima dose per completare il ciclo di vaccinazione.

È possibile somministrare una dose di richiamo (terza dose) di Comirnaty almeno 6 mesi dopo la seconda dose a soggetti di età pari o superiore a 18 anni.

Se è una persona immunocompromessa, potrebbe ricevere una terza dose di Comirnaty almeno 28 giorni dopo la seconda dose.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di Comirnaty, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i vaccini, Comirnaty può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati molto comuni: possono interessare più di 1 persona su 10

- nel sito di iniezione: dolore, gonfiore
- stanchezza
- mal di testa
- dolore muscolare
- brividi
- dolore articolare
- diarrea
- febbre

Alcuni di questi effetti indesiderati sono risultati leggermente più frequenti negli adolescenti di età compresa fra 12 e 15 anni rispetto agli adulti.

Effetti indesiderati comuni: possono interessare fino a 1 persona su 10

- arrossamento nel sito di iniezione
- nausea
- vomito

Effetti indesiderati non comuni: possono interessare fino a 1 persona su 100

- ingrossamento dei linfonodi (osservato con maggiore frequenza dopo la dose di richiamo)
- malessere
- dolore al braccio
- insonnia
- prurito nel sito di iniezione
- reazioni allergiche quali eruzione cutanea o prurito
- sensazione di debolezza o mancanza di energia/sonno
- appetito ridotto
- sudorazione eccessiva
- sudorazione durante la notte

Effetti indesiderati rari: possono interessare fino a 1 persona su 1.000

- paresi temporanea di un lato del viso
- reazioni allergiche quali orticaria o gonfiore del viso

Effetti indesiderati molto rari: possono interessare fino a 1 persona su 10 000

- infiammazione del muscolo cardiaco (miocardite) o infiammazione del rivestimento esterno del cuore (pericardite) che possono causare respiro corto, palpitazioni o dolore toracico

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

- reazione allergica grave
- gonfiore esteso del braccio vaccinato
- gonfiore del viso (gonfiore del viso può manifestarsi in soggetti sottoposti in passato a iniezioni cosmetiche facciali a base di filler dermici)
- reazione cutanea che causa macchie o chiazze rosse sulla pelle, che possono avere l'aspetto di un bersaglio o "occhio di bue" con un nucleo rosso scuro circondato da anelli rosso chiaro (eritema multiforme)

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente

tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#), includendo il numero di lotto, se disponibile. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Comirnaty

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Le informazioni seguenti, relative alla conservazione, alla scadenza, all'uso e alla manipolazione, sono destinate agli operatori sanitari.

Non utilizzare questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull'etichetta dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in congelatore a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C per 9 mesi.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Il vaccino può essere fornito congelato a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C oppure tra -25 °C e -15 °C. Alla ricezione, il vaccino congelato può essere conservato a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C oppure tra 2 °C e 8 °C.

Se conservate congelate a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C, le confezioni da 10 flaconcini di vaccino possono essere scongelate a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per 6 ore, oppure è possibile scongelare i singoli flaconcini a temperatura ambiente (non superiore a 30 °C) per 30 minuti.

Una volta estratto dal congelatore, il flaconcino chiuso può essere conservato in frigorifero a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per un unico periodo di tempo della durata massima di 10 settimane, durante il periodo di validità di 9 mesi. Annotare sulla scatola esterna la data di scadenza per la conservazione a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C. Una volta scongelato, il vaccino non può essere ricongelato.

Prima dell'uso, i flaconcini chiusi possono essere conservati fino a 12 ore a una temperatura compresa tra 8 °C e 30 °C.

Dopo lo scongelamento, i flaconcini possono essere maneggiati in condizioni di luce ambientale.

Dopo la prima perforazione, conservare e trasportare il vaccino a una temperatura compresa tra 2 °C e 30 °C e utilizzare entro 12 ore. Gettare il vaccino non utilizzato.

Non usi questo vaccino se nota la presenza di particelle nella diluizione o un'alterazione del colore.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Comirnaty

- Il principio attivo è un vaccino a mRNA anti-COVID-19 chiamato tozinameran. Il flaconcino contiene 6 dosi da 0,3 mL, ciascuna contenente 30 microgrammi di tozinameran.
- Gli altri componenti sono:
 - ((4-idrossibutil)azanediil)bis(esano-6,1-diil)bis(2-esildecanoato) (ALC-0315)
 - 2-[(polietilenglicole)-2000]-N,N-ditetradecilacetammide (ALC-0159)
 - 1,2-distearoil-sn-glicerolo-3-fosfolina (DSPC)

- colesterolo
- trometamolo
- trometamolo cloridrato
- saccarosio
- acqua per preparazioni iniettabili

Descrizione dell'aspetto di Comirnaty e contenuto della confezione

Il vaccino si presenta come una dispersione (pH: 6,9-7,9) di colore da bianco a biancastro, fornita in un flaconcino multidose da 6 dosi in flaconcino trasparente da 2 mL (vetro di tipo I) con tappo in gomma e capsula di chiusura rimovibile in plastica grigia con sigillo in alluminio.

Confezioni da 195 o 10 flaconcini.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

BioNTech Manufacturing GmbH
 An der Goldgrube 12
 55131 Mainz
 Germania
 Tel: +49 6131 9084-0
 Fax: +49 6131 9084-2121
 service@biontech.de

Produttori

BioNTech Manufacturing GmbH
 Kupferbergterrasse 17 - 19
 55116 Mainz
 Germania

Pfizer Manufacturing Belgium NV
 Rijksweg 12
 2870 Puurs
 Belgio

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
 Pfizer S.A./N.V.
 Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva
 Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
 Tel. +370 52 51 4000

България
 Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон
 България
 Тел: +359 2 970 4333

Magyarország
 Pfizer Kft
 Tel: +36 1 488 3700

Česká republika
 Pfizer, spol. s r.o.
 Tel: +420 283 004 111

Malta
 Vivian Corporation Ltd.
 Tel: +35621 344610

Danmark
 Pfizer ApS
 Tlf: +45 44 201 100

Norge
 Pfizer AS
 Tlf: +47 67 526 100

Deutschland

BioNTech Manufacturing GmbH
Tel: +49 6131 90840

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 6785 800

España

Pfizer, S.L.
Tel: +34914909900

France

Pfizer
Tél +33 1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22 817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel.: +371 670 35 775

Nederland

Pfizer BV
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

România

Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel.: +386 (0) 1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL,
organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {MM/AAAA}

A questo medicinale è stata rilasciata un' autorizzazione "subordinata a condizioni". Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale. L' Agenzia europea dei medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e questo foglio illustrativo verrà aggiornato, se necessario.

Scansionare il codice con un dispositivo mobile per ottenere il foglio illustrativo in altre lingue.



URL: www.comirnatyglobal.com

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

Questo foglio è disponibile in tutte le lingue dell'Unione europea/dello Spazio economico europeo sul sito web dell' Agenzia europea dei medicinali.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Somministrare Comirnaty per via intramuscolare come ciclo primario di 2 dosi (da 0,3 mL ciascuna) a distanza di 3 settimane l'una dall'altra.

È possibile somministrare una dose di richiamo (terza dose) di Comirnaty almeno 6 mesi dopo la seconda dose a soggetti di età pari o superiore a 18 anni.


È possibile somministrare una terza dose almeno 28 giorni dopo la seconda dose a soggetti severamente immunocompromessi.

Tracciabilità

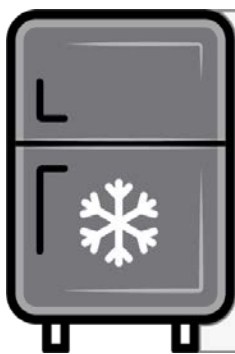
Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Istruzioni per la manipolazione

Comirnaty deve essere preparato da un operatore sanitario adottando tecniche asettiche, per garantire la sterilità della dispersione preparata.

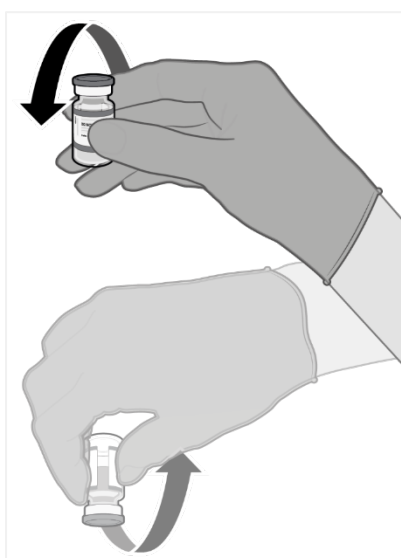
VERIFICA DELLA DOSE DI COMIRNATY 30 MICROGRAMMI/DOSE DISPERSIONE PER PREPARAZIONE INIETTABILE (ADULTI E BAMBINI ≥ 12 ANNI)	
 <p>Capsula di chiusura grigia</p>	<ul style="list-style-type: none">• Verificare che il flaconcino abbia una capsula di chiusura in plastica grigia.• Se il flaconcino ha una capsula di chiusura in plastica viola, fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto di Comirnaty 30 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile.• Se il flaconcino ha una capsula di chiusura in plastica arancione, fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto di Comirnaty 10 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile.

**MANIPOLAZIONE PRIMA DELL'USO DI COMIRNATY 30 MICROGRAMMI/DOSE
DISPERSIONE PER PREPARAZIONE INIETTABILE (ADULTI E BAMBINI ≥12 ANNI)**



Conservare per un massimo di 10 settimane a 2-8 °C, aggiornare la data di scadenza sulla scatola

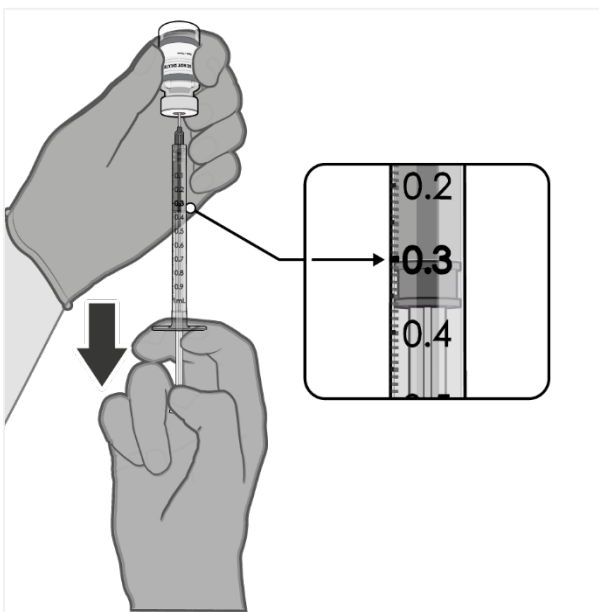
- Se il flaconcino multidose viene conservato in congelatore, deve essere scongelato prima dell'uso. I flaconcini congelati devono essere trasferiti in un ambiente a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per scongelarsi. Possono essere necessarie 6 ore per scongelare una confezione da 10 flaconcini. Assicurarsi che i flaconcini siano completamente scongelati prima dell'uso.
- Al momento di trasferire il prodotto alla temperatura di conservazione compresa tra 2 °C e 8 °C, aggiornare la data di scadenza sulla scatola.
- Durante il periodo di validità di 9 mesi, i flaconcini chiusi possono essere conservati a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per un massimo di 10 settimane.
- In alternativa, è possibile scongelare i singoli flaconcini congelati per 30 minuti a una temperatura non superiore a 30 °C.
- Prima dell'uso, il flaconcino chiuso può essere conservato fino a 12 ore a una temperatura non superiore a 30 °C. Dopo lo scongelamento, i flaconcini possono essere maneggiati in condizioni di luce ambientale.



Delicatamente per 10 volte

- Miscelare delicatamente capovolgendo i flaconcini per 10 volte. Non agitare.
- Prima della miscelazione, la dispersione scongelata può contenere particelle amorfe opache, di colore da bianco a biancastro.
- Dopo la miscelazione, il vaccino deve apparire come una dispersione di colore da bianco a biancastro, priva di particelle visibili. In presenza di particelle o in caso di alterazione del colore, non utilizzare il vaccino.

**PREPARAZIONE DELLE SINGOLE DOSI DA 0,3 mL DI COMIRNATY
30 MICROGRAMMI/DOSE DISPERSIONE PER PREPARAZIONE INIETTABILE
(ADULTI E BAMBINI ≥ 12 ANNI)**



0,3 mL di vaccino

- Adottando tecniche asettiche, pulire il tappo del flaconcino con un tampone disinfettante monouso.
- Aspirare 0,3 mL di Comirnaty.

Per estrarre 6 dosi da un singolo flaconcino, è necessario utilizzare siringhe e/o aghi di precisione (basso volume morto). L'insieme di siringa e ago di precisione deve avere un volume morto non superiore a 35 microlitri.

In caso di utilizzo di siringhe e aghi standard, il volume residuo potrebbe non essere sufficiente per estrarre una sesta dose da un singolo flaconcino.

- Ogni dose deve contenere 0,3 mL di vaccino.
- Se la quantità di vaccino rimanente all'interno del flaconcino non è sufficiente a garantire una dose completa da 0,3 mL, gettare il flaconcino e l'eventuale volume in eccesso.
- Gettare l'eventuale vaccino non utilizzato entro 12 ore dalla prima perforazione. Annotare adeguatamente data e ora di scadenza sul flaconcino.

Smaltimento

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

Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

Comirnaty 10 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile Bambini di età compresa fra 5 e 11 anni Vaccino a mRNA anti-COVID-19 (modificato a livello dei nucleosidi) tozinameran

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato dal bambino durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di ricevere questo vaccino perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Se il bambino manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Comirnaty e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che il bambino riceva Comirnaty
3. Come viene somministrato Comirnaty
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Comirnaty
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Comirnaty e a cosa serve

Comirnaty è un vaccino utilizzato per la prevenzione di COVID-19, malattia causata dal virus SARS-CoV-2.

Comirnaty 10 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile viene somministrato ai bambini di età compresa tra 5 e 11 anni.

Il vaccino induce il sistema immunitario (le difese naturali dell'organismo) a produrre gli anticorpi e le cellule del sangue attive contro il virus, conferendo così una protezione anti COVID-19.

Poiché Comirnaty non contiene il virus per indurre l'immunità, non può trasmettere COVID-19 al bambino.

2. Cosa deve sapere prima che il bambino riceva Comirnaty

Comirnaty non deve essere somministrato

- se il bambino è allergico al principio attivo o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico/pediatra, al farmacista o all'infermiere prima che il bambino riceva il vaccino se il bambino:

- ha avuto una grave reazione allergica o problemi respiratori dopo l'iniezione di un altro vaccino o dopo avere ricevuto Comirnaty in passato;
- la procedura di vaccinazione gli provoca agitazione oppure è svenuto dopo un'iniezione;
- ha una malattia o un'infezione grave con febbre alta. Tuttavia, se il bambino ha una febbre lieve o un'infezione delle vie respiratorie superiori (come un raffreddore) potrà comunque ricevere la

- vaccinazione;
- ha un problema di sanguinamento, una tendenza alla formazione di lividi, o se usa medicinali per prevenire la formazione di coaguli di sangue;
- ha un sistema immunitario indebolito, a causa di una malattia come l'infezione da HIV, o di medicinali che influenzano il sistema immunitario, come i corticosteroidi.

Dopo la vaccinazione con Comirnaty è presente un aumento del rischio di miocardite (infiammazione del muscolo cardiaco) e pericardite (infiammazione del rivestimento esterno del cuore) (vedere paragrafo 4). Queste condizioni possono svilupparsi pochi giorni dopo la vaccinazione e si sono verificate principalmente entro 14 giorni. Sono state osservate più spesso dopo la seconda dose di vaccino e nei maschi più giovani. Dopo la vaccinazione presti particolare attenzione ai segni di miocardite e pericardite, quali respiro corto, palpitazioni e dolore toracico, e si rivolga immediatamente al medico in caso di comparsa di tali sintomi.

Come per tutti i vaccini, Comirnaty potrebbe non proteggere completamente tutti coloro che lo ricevono, e la durata della protezione non è nota.

Al bambino potrebbe essere somministrata una terza dose di Comirnaty. È possibile che la terza dose non assicuri comunque una piena immunità a COVID-19 nelle persone immunocompromesse. In questi casi, il bambino dovrà continuare a mantenere le precauzioni fisiche per contribuire alla prevenzione di COVID-19. Se opportuno, inoltre, i suoi contatti stretti dovranno essere vaccinati. Parli con il medico/pediatra delle raccomandazioni più adatte al bambino.

Bambini

Comirnaty non è raccomandato nei bambini di età inferiore a 5 anni.

Altri medicinali e Comirnaty

Informi il medico o il farmacista se il bambino sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale, o se gli è stato somministrato di recente qualsiasi altro vaccino.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza o se la bambina sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico/pediatra o al farmacista prima che la bambina riceva questo vaccino.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Alcuni degli effetti della vaccinazione menzionati al paragrafo 4 (Possibili effetti indesiderati) possono influenzare temporaneamente la capacità di usare macchinari o di intraprendere attività come andare in bicicletta. Il bambino deve attendere che questi effetti svaniscano prima di riprendere attività che richiedono la piena attenzione.

3. Come viene somministrato Comirnaty

Comirnaty viene somministrato dopo diluizione sotto forma di iniezione intramuscolare da 0,2 mL nella parte superiore del braccio.

Il bambino riceverà 2 iniezioni.

È raccomandabile che riceva la seconda dose dello stesso vaccino 3 settimane dopo la prima dose per completare il ciclo di vaccinazione.

Se il bambino è immunocompromesso, potrebbe ricevere una terza dose di Comirnaty almeno 28 giorni dopo la seconda dose.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di Comirnaty, si rivolga al medico/pediatra, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i vaccini, Comirnaty può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati molto comuni: possono interessare più di 1 persona su 10

- nel sito di iniezione: dolore, gonfiore, arrossamento
- stanchezza
- mal di testa
- dolore muscolare
- brividi
- dolore articolare
- diarrea
- febbre

Alcuni di questi effetti indesiderati sono risultati leggermente più frequenti negli adolescenti di età compresa fra 12 e 15 anni rispetto agli adulti.

Effetti indesiderati comuni: possono interessare fino a 1 persona su 10

- nausea
- vomito

Effetti indesiderati non comuni: possono interessare fino a 1 persona su 100

- ingrossamento dei linfonodi (osservato con maggiore frequenza dopo la dose di richiamo)
- malessere
- dolore al braccio
- insonnia
- prurito nel sito di iniezione
- reazioni allergiche quali eruzione cutanea o prurito
- sensazione di debolezza o mancanza di energia/sonno
- appetito ridotto
- sudorazione eccessiva
- sudorazione durante la notte

Effetti indesiderati rari: possono interessare fino a 1 persona su 1.000

- paresi temporanea di un lato del viso
- reazioni allergiche quali orticaria o gonfiore del viso

Effetti indesiderati molto rari: possono interessare fino a 1 persona su 10 000

- infiammazione del muscolo cardiaco (miocardite) o infiammazione del rivestimento esterno del cuore (pericardite) che possono causare respiro corto, palpitazioni o dolore toracico

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

- reazione allergica grave
- gonfiore esteso del braccio vaccinato
- gonfiore del viso (gonfiore del viso può manifestarsi in soggetti sottoposti in passato a iniezioni cosmetiche facciali a base di filler dermici)
- reazione cutanea che causa macchie o chiazze rosse sulla pelle, che possono avere l'aspetto di un bersaglio o "occhio di bue" con un nucleo rosso scuro circondato da anelli rosso chiaro (eritema multiforme)

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se il bambino manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico/pediatra, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti

indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V**, includendo il numero di lotto, se disponibile. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Comirnaty

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Le informazioni seguenti, relative alla conservazione, alla scadenza, all'uso e alla manipolazione, sono destinate agli operatori sanitari.

Non utilizzare questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull'etichetta dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in congelatore a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C per 9 mesi.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Il vaccino può essere fornito congelato a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C oppure tra -25 °C e -15 °C. Alla ricezione, il vaccino congelato può essere conservato a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C oppure tra 2 °C e 8 °C.

Se conservate congelate a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C, le confezioni da 10 flaconcini di vaccino possono essere scongelate a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per 4 ore, oppure è possibile scongelare i singoli flaconcini a temperatura ambiente (non superiore a 30 °C) per 30 minuti.

Quando un flaconcino viene rimosso dal vassoio, deve essere scongelato per l'uso.

Una volta estratto dal congelatore, il flaconcino chiuso può essere conservato in frigorifero a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per un unico periodo di tempo della durata massima di 10 settimane durante il periodo di validità di 9 mesi. Annotare sulla scatola esterna la data di scadenza per la conservazione a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C. È consentito il trasporto per un massimo di 12 ore. Una volta scongelato, il vaccino non può essere ricongelato.

Dopo lo scongelamento, i flaconcini possono essere maneggiati in condizioni di luce ambientale.

Dopo la diluizione, conservare e trasportare il vaccino a una temperatura compresa tra 2 °C e 30 °C e utilizzare entro 12 ore. Gettare il vaccino non utilizzato.

Non usi questo vaccino se nota la presenza di particelle nella diluizione o un'alterazione del colore.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Comirnaty

- Il principio attivo è un vaccino a mRNA anti-COVID-19 chiamato tozinameran. Dopo la diluizione, il flaconcino contiene 10 dosi da 0,2 mL, ciascuna contenente 10 microgrammi di tozinameran.
- Gli altri componenti sono:
 - ((4-idrossibutil)azanediil)bis(esano-6,1-diil)bis(2-esildecanoato) (ALC-0315)
 - 2-[(polietilenglicole)-2000]-N,N-ditetradecilacetammide (ALC-0159)
 - 1,2-distearoil-sn-glicerolo-3-fosfolina (DSPC)

- colesterolo
- trometamolo
- trometamolo cloridrato
- saccarosio
- acqua per preparazioni iniettabili

Descrizione dell'aspetto di Comirnaty e contenuto della confezione

Il vaccino si presenta come una dispersione (pH: 6,9-7,9) di colore da bianco a biancastro, fornita in un flaconcino multidose da 10 dosi in flaconcino trasparente da 2 mL (vetro di tipo I) con tappo in gomma e capsula di chiusura rimovibile in plastica arancione con sigillo in alluminio.

Confezioni da 195 o 10 flaconcini.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

BioNTech Manufacturing GmbH
 An der Goldgrube 12
 55131 Mainz
 Germania
 Tel: +49 6131 9084-0
 Fax: +49 6131 9084-2121
 service@biontech.de

Produttori

BioNTech Manufacturing GmbH
 Kupferbergterrasse 17 - 19
 55116 Mainz
 Germania

Pfizer Manufacturing Belgium NV
 Rijksweg 12
 2870 Puurs
 Belgio

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
 Pfizer S.A./N.V.
 Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva
 Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
 Tel. +370 52 51 4000

България
 Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон
 България
 Тел: +359 2 970 4333

Magyarország
 Pfizer Kft
 Tel: +36 1 488 3700

Česká republika
 Pfizer, spol. s r.o.
 Tel: +420 283 004 111

Malta
 Vivian Corporation Ltd.
 Tel: +35621 344610

Danmark
 Pfizer ApS
 Tlf: +45 44 201 100

Norge
 Pfizer AS
 Tlf: +47 67 526 100

Deutschland

BioNTech Manufacturing GmbH
Tel: +49 6131 90840

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 6785 800

España

Pfizer, S.L.
Tel:+34914909900

France

Pfizer
Tél +33 1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22 817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel.: +371 670 35 775

Nederland

Pfizer BV
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

România

Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel.: +386 (0) 1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL,
organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {MM/AAAA}

A questo medicinale è stata rilasciata un' autorizzazione “subordinata a condizioni”. Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale. L' Agenzia europea dei medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e questo foglio illustrativo verrà aggiornato, se necessario.

Scansionare il codice con un dispositivo mobile per ottenere il foglio illustrativo in altre lingue.



URL: www.comirnatyglobal.com

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

Questo foglio è disponibile in tutte le lingue dell'Unione europea/dello Spazio economico europeo sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Somministrare Comirnaty per via intramuscolare dopo diluizione come ciclo di 2 dosi (da 0,2 mL ciascuna) a distanza di 3 settimane l'una dall'altra.

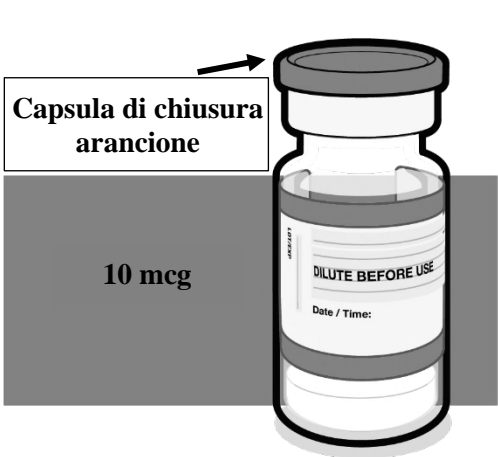
È possibile somministrare una terza dose almeno 28 giorni dopo la seconda dose a soggetti severamente immunocompromessi.

Tracciabilità

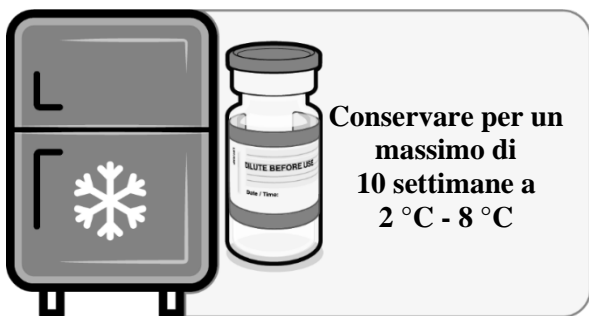
Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Istruzioni per la manipolazione

Comirnaty 10 microgrammi/dose deve essere preparato da un operatore sanitario adottando tecniche asettiche, per garantire la sterilità della dispersione preparata.

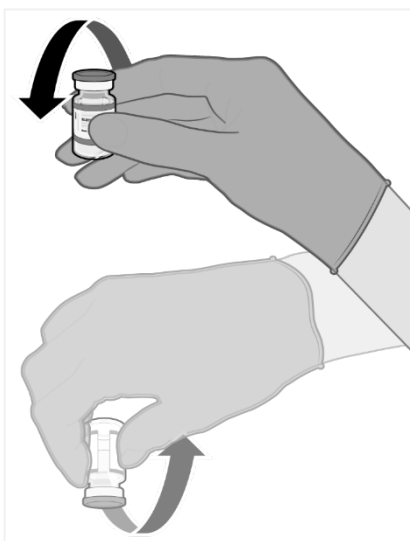
VERIFICA DELLA DOSE DI COMIRNATY 10 MICROGRAMMI/DOSE CONCENTRATO PER DISPERSIONE INIETTABILE (BAMBINI DI ETÀ 5-11 ANNI)	
	<ul style="list-style-type: none">• Verificare che il flaconcino abbia una capsula di chiusura in plastica arancione.• Se il flaconcino ha una capsula di chiusura in plastica viola, fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto di Comirnaty 30 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile.• Se il flaconcino ha una capsula di chiusura in plastica grigia, fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto di Comirnaty 30 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile.

**MANIPOLAZIONE PRIMA DELL'USO DI COMIRNATY 10 MICROGRAMMI/DOSE
CONCENTRATO PER DISPERSIONE INIETTABILE (BAMBINI DI ETÀ 5-11 ANNI)**



- Se il flaconcino multidose viene conservato in congelatore, deve essere scongelato prima dell'uso. I flaconcini congelati devono essere trasferiti in un ambiente a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per scongelarsi. Possono essere necessarie 4 ore per scongelare una confezione da 10 flaconcini. Assicurarsi che i flaconcini siano completamente scongelati prima dell'uso.
- Al momento di trasferire il prodotto alla temperatura di conservazione compresa tra 2 °C e 8 °C, aggiornare la data di scadenza sulla scatola.
- Durante il periodo di validità di 9 mesi, i flaconcini chiusi possono essere conservati a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per un massimo di 10 settimane.
- In alternativa, è possibile scongelare i singoli flaconcini congelati per 30 minuti a una temperatura non superiore a 30 °C.
- Prima dell'uso, il flaconcino chiuso può essere conservato fino a 12 ore a una temperatura non superiore a 30 °C. Dopo lo scongelamento, i flaconcini possono essere maneggiati in condizioni di luce ambientale.

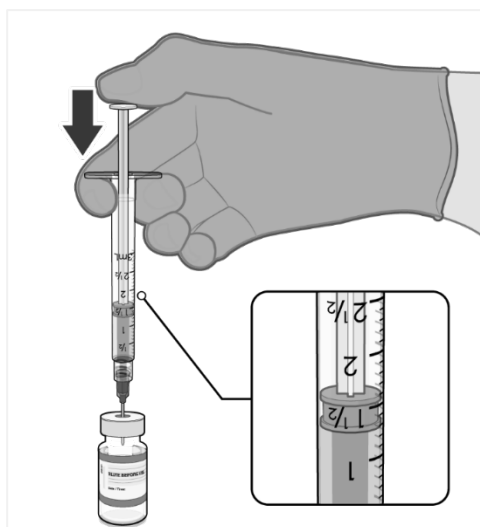
**MISCELAZIONE PRIMA DELLA DILUIZIONE DI COMIRNATY
10 MICROGRAMMI/DOSE CONCENTRATO PER DISPERSIONE INIETTABILE
(BAMBINI DI ETÀ 5-11 ANNI)**



Delicatamente per 10 volte

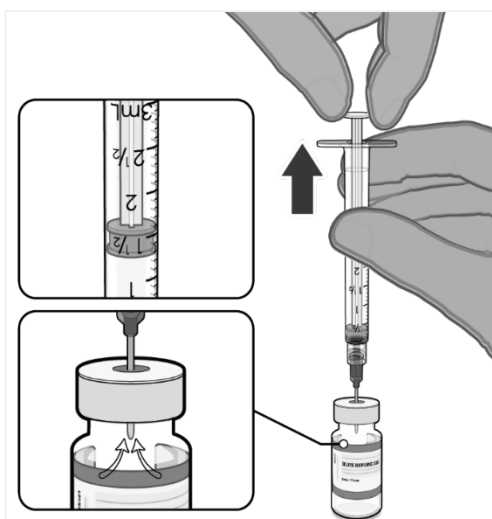
- Attendere che il flaconcino scongelato raggiunga la temperatura ambiente e capovolgerlo delicatamente per 10 volte prima della diluizione. Non agitare.
- Prima della diluizione, la dispersione scongelata può contenere particelle amorfe opache, di colore da bianco a biancastro.

DILUIZIONE DI COMIRNATY 10 MICROGRAMMI/DOSE CONCENTRATO PER DISPERSIONE INIETTABILE (BAMBINI DI ETÀ 5-11 ANNI)



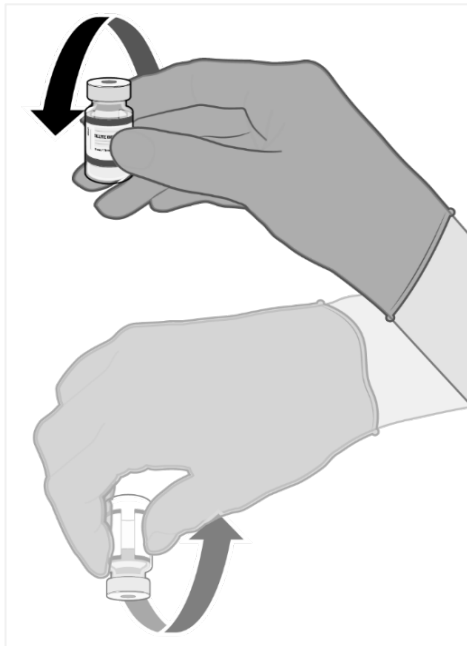
1,3 mL di soluzione iniettabile di sodio cloruro allo 0,9%

- Il vaccino scongelato deve essere diluito all'interno del flaconcino originale con 1,3 mL di soluzione iniettabile di sodio cloruro da 9 mg/mL (0,9%), utilizzando un ago calibro 21 (o più sottile) e adottando tecniche asettiche.



Tirare indietro lo stantuffo fino a 1,3 mL per rimuovere l'aria dal flaconcino

- Stabilizzare la pressione nel flaconcino prima di rimuovere l'ago dal tappo del flaconcino, aspirando 1,3 mL di aria nella siringa del solvente vuota.



Delicatamente per 10 volte

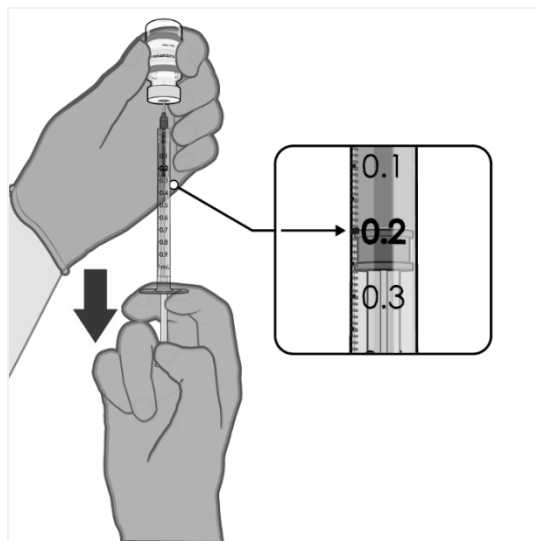
- Capovolgere delicatamente la dispersione diluita per 10 volte. Non agitare.
- Il vaccino diluito deve apparire come una dispersione di colore da bianco a biancastro, priva di particelle visibili. In presenza di particelle o in caso di alterazione del colore, non utilizzare il vaccino diluito.



**Annotare adeguatamente data e ora di scadenza della dispersione diluita.
Utilizzare entro 12 ore dalla diluizione.**

- Dopo la diluizione, annotare adeguatamente sui flaconcini data e ora di scadenza della dispersione diluita (12 ore dalla diluizione).
- Dopo la diluizione, conservare a una temperatura compresa tra 2 °C e 30 °C, e utilizzare entro 12 ore.
- Non congelare né agitare la dispersione diluita. Se refrigerata, attendere che la dispersione diluita raggiunga la temperatura ambiente prima dell'uso.

**PREPARAZIONE DELLE SINGOLE DOSI DA 0,2 mL DI COMIRNATY
10 MICROGRAMMI/DOSE CONCENTRATO PER DISPERSIONE INIETTABILE
(BAMBINI DI ETÀ 5-11 ANNI)**



0,2 mL di vaccino diluito

- Dopo la diluizione, il flaconcino contiene 2,6 mL, dai quali è possibile estrarre 10 dosi da 0,2 mL.
- Adottando tecniche asettiche, pulire il tappo del flaconcino con un tampone disinfettante monouso.
- Aspirare 0,2 mL di Comirnaty per bambini di età compresa fra 5 e 11 anni.

Per estrarre 10 dosi da un singolo flaconcino, è necessario utilizzare siringhe e/o aghi di precisione (basso volume morto). L'insieme di siringa e ago di precisione deve avere un volume morto non superiore a 35 microlitri.

In caso di utilizzo di siringhe e aghi standard, il volume residuo potrebbe non essere sufficiente per estrarre dieci dosi da un singolo flaconcino.

- Ogni dose deve contenere 0,2 mL di vaccino.
- Se la quantità di vaccino rimanente all'interno del flaconcino non è sufficiente a garantire una dose completa da 0,2 mL, gettare il flaconcino e l'eventuale volume in eccesso.
- Gettare l'eventuale vaccino non utilizzato entro 12 ore dalla diluizione.

Smaltimento

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



Safety Data Sheet

acc. to OSHA HCS

Printing date 08/24/2021

Revision date 08/24/2021

1 Identification

- **Product identifier**
- **Trade name:** **ALC-0159**
- **Article number:** 34336
- **CAS Number:**
1849616-42-7
- **Application of the substance / the mixture**
This product is for research use - Not for human or veterinary diagnostic or therapeutic use. It is the responsibility of the purchaser to determine suitability for other applications.
- **Details of the supplier of the safety data sheet**
- **Manufacturer/Supplier:**
Cayman Chemical Co.
1180 E. Ellsworth Rd.
Ann Arbor, MI 48108
USA
- **Information department:** Product safety department
- **Emergency telephone number:**
During normal opening times: +1 (734) 971-3335
US/CANADA: 800-424-9300
Outside US/CANADA: 703-741-5970

2 Hazard(s) identification

- **Classification of the substance or mixture**
The substance is not classified, according to the Globally Harmonized System (GHS).

- **Label elements**
- **GHS label elements** None
- **Hazard pictograms** None
- **Signal word** None
- **Hazard statements** None
- **Classification system:**
- **NFPA ratings (scale 0 - 4)**



- **HMIS-ratings (scale 0 - 4)**



(Contd. on page 2)

Safety Data Sheet

acc. to OSHA HCS

Printing date 08/24/2021

Revision date 08/24/2021

Trade name: ALC-0159

(Contd. from page 1)

- **Other hazards**
- **Results of PBT and vPvB assessment**
- **PBT:** Not applicable.
- **vPvB:** Not applicable.

3 Composition/information on ingredients

- **Chemical characterization: Substances**
- **CAS No. Description**
1849616-42-7 ALC-0159

4 First-aid measures

- **Description of first aid measures**
- **General information:** No special measures required.
- **After inhalation:** Supply fresh air; consult doctor in case of complaints.
- **After skin contact:** Generally the product does not irritate the skin.
- **After eye contact:** Rinse opened eye for several minutes under running water.
- **After swallowing:** If symptoms persist consult doctor.
- **Information for doctor:**
- **Most important symptoms and effects, both acute and delayed**
May cause anemia, cough, CNS depression, drowsiness, headache, heart damage, lassitude (weakness, exhaustion), liver damage, narcosis, reproductive effects, teratogenic effects.
No further relevant information available.
- **Indication of any immediate medical attention and special treatment needed**
No further relevant information available.

5 Fire-fighting measures

- **Extinguishing media**
- **Suitable extinguishing agents:**
Use fire fighting measures that suit the environment.
A solid water stream may be inefficient.
- **Special hazards arising from the substance or mixture** No further relevant information available.
- **Advice for firefighters**
- **Protective equipment:** No special measures required.

6 Accidental release measures

- **Personal precautions, protective equipment and emergency procedures** Not required.
- **Environmental precautions:** Do not allow to enter sewers/ surface or ground water.
- **Methods and material for containment and cleaning up:** Pick up mechanically.
- **Reference to other sections**
See Section 7 for information on safe handling.
See Section 8 for information on personal protection equipment.
See Section 13 for disposal information.
- **Protective Action Criteria for Chemicals**
- **PAC-1:** Substance is not listed.
- **PAC-2:** Substance is not listed.

(Contd. on page 3)

US

Safety Data Sheet

acc. to OSHA HCS

Printing date 08/24/2021

Revision date 08/24/2021

Trade name: ALC-0159

(Contd. from page 2)

- **PAC-3:** Substance is not listed.

7 Handling and storage

- **Handling:**
- **Precautions for safe handling** No special measures required.
- **Information about protection against explosions and fires:** No special measures required.
- **Conditions for safe storage, including any incompatibilities**
- **Storage:**
- **Requirements to be met by storerooms and receptacles:** No special requirements.
- **Information about storage in one common storage facility:** Not required.
- **Further information about storage conditions:** None.
- **Specific end use(s)** No further relevant information available.

8 Exposure controls/personal protection

- **Additional information about design of technical systems:** No further data; see item 7.
- **Control parameters**
- **Components with limit values that require monitoring at the workplace:** Not required.
- **Additional information:** The lists that were valid during the creation were used as basis.
- **Exposure controls**
- **Personal protective equipment:**
- **General protective and hygienic measures:**
The usual precautionary measures for handling chemicals should be followed.
- **Breathing equipment:** Not required.
- **Protection of hands:**
The glove material has to be impermeable and resistant to the product/ the substance/ the preparation.
Due to missing tests no recommendation to the glove material can be given for the product/ the preparation/ the chemical mixture.
Selection of the glove material on consideration of the penetration times, rates of diffusion and the degradation
- **Material of gloves**
The selection of the suitable gloves does not only depend on the material, but also on further marks of quality and varies from manufacturer to manufacturer.
- **Penetration time of glove material**
The exact break through time has to be found out by the manufacturer of the protective gloves and has to be observed.
- **Eye protection:** Not required.

9 Physical and chemical properties

- **Information on basic physical and chemical properties**
- **General Information**
- **Appearance:**

Form:	Solid
Color:	Not determined.
Odor:	Characteristic
Structural Formula	(C ₂ H ₄ O) _n C ₃₁ H ₆₃ NO ₂

(Contd. on page 4)

Safety Data Sheet

acc. to OSHA HCS

Printing date 08/24/2021

Revision date 08/24/2021

Trade name: ALC-0159

(Contd. from page 3)

· Odor threshold:	Not determined.
· pH-value:	Not applicable.
· Change in condition Melting point/Melting range:	Undetermined.
Boiling point/Boiling range:	Undetermined.
· Flash point:	Not applicable.
· Flammability (solid, gaseous):	Product is not flammable.
· Decomposition temperature:	Not determined.
· Auto igniting:	Not determined.
· Danger of explosion:	Product does not present an explosion hazard.
· Explosion limits: Lower:	Not determined.
Upper:	Not determined.
· Vapor pressure:	Not applicable.
· Density:	Not determined.
· Relative density	Not determined.
· Vapor density	Not applicable.
· Evaporation rate	Not applicable.
· Solubility in / Miscibility with Water:	Not determined.
· Partition coefficient (n-octanol/water):	Not determined.
· Viscosity: Dynamic:	Not applicable.
Kinematic:	Not applicable.
· Other information	No further relevant information available.

10 Stability and reactivity

- **Reactivity** No further relevant information available.
- **Chemical stability**
- **Thermal decomposition / conditions to be avoided:**
No decomposition if used according to specifications.
- **Possibility of hazardous reactions** No dangerous reactions known.
- **Conditions to avoid** No further relevant information available.
- **Incompatible materials:** strong oxidizing agents
- **Hazardous decomposition products:** carbon dioxide, carbon monoxide

11 Toxicological information

- **Information on toxicological effects**
- **Acute toxicity:**
- **Primary irritant effect:**
- **on the skin:** No irritant effect.
- **on the eye:** No irritating effect.

(Contd. on page 5)

Safety Data Sheet

acc. to OSHA HCS

Printing date 08/24/2021

Revision date 08/24/2021

Trade name: ALC-0159

(Contd. from page 4)

- **Sensitization:** No sensitizing effects known.
- **Additional toxicological information:**
When used and handled according to specifications, the product does not have any harmful effects according to our experience and the information provided to us.
The substance is not subject to classification.
- **Carcinogenic categories**
- **IARC (International Agency for Research on Cancer)** Substance is not listed.
- **NTP (National Toxicology Program)** Substance is not listed.
- **OSHA-Ca (Occupational Safety & Health Administration)** Substance is not listed.

12 Ecological information

- **Toxicity**
- **Aquatic toxicity:** No further relevant information available.
- **Persistence and degradability** No further relevant information available.
- **Behavior in environmental systems:**
- **Bioaccumulative potential** No further relevant information available.
- **Mobility in soil** No further relevant information available.
- **Additional ecological information:**
- **General notes:**
Water hazard class 1 (Self-assessment): slightly hazardous for water
Do not allow undiluted product or large quantities of it to reach ground water, water course or sewage system.
- **Results of PBT and vPvB assessment**
- **PBT:** Not applicable.
- **vPvB:** Not applicable.
- **Other adverse effects** No further relevant information available.

13 Disposal considerations

- **Waste treatment methods**
- **Recommendation:** Smaller quantities can be disposed of with household waste.
- **Uncleaned packagings:**
- **Recommendation:** Disposal must be made according to official regulations.

14 Transport information

- | | |
|-------------------------------------|---------------|
| · UN-Number | |
| · DOT, IMDG, IATA | not regulated |
| · UN proper shipping name | |
| · DOT, IMDG, IATA | not regulated |
| · Transport hazard class(es) | |
| · DOT, ADN, IMDG, IATA | |
| · Class | not regulated |
| · Packing group | |
| · DOT, IMDG, IATA | not regulated |

(Contd. on page 6)

-US

Safety Data Sheet

acc. to OSHA HCS

Printing date 08/24/2021

Revision date 08/24/2021

Trade name: ALC-0159

(Contd. from page 5)

- | | |
|--|-----------------|
| · Environmental hazards: | Not applicable. |
| · Special precautions for user | Not applicable. |
| · Transport in bulk according to Annex II of MARPOL73/78 and the IBC Code | Not applicable. |
| · UN "Model Regulation": | not regulated |

15 Regulatory information

- **Safety, health and environmental regulations/legislation specific for the substance or mixture**
No further relevant information available.
- **Sara**
- **Section 355 (extremely hazardous substances):** Substance is not listed.
- **Section 313 (Specific toxic chemical listings):** Substance is not listed.
- **TSCA (Toxic Substances Control Act):** Substance is not listed.
- **Hazardous Air Pollutants** Substance is not listed.
- **Proposition 65**
- **Chemicals known to cause cancer:** Substance is not listed.
- **Chemicals known to cause reproductive toxicity for females:** Substance is not listed.
- **Chemicals known to cause reproductive toxicity for males:** Substance is not listed.
- **Chemicals known to cause developmental toxicity:** Substance is not listed.
- **Carcinogenic categories**
- **EPA (Environmental Protection Agency)** Substance is not listed.
- **TLV (Threshold Limit Value)** Substance is not listed.
- **NIOSH-Ca (National Institute for Occupational Safety and Health)** Substance is not listed.
- **Chemical safety assessment:** A Chemical Safety Assessment has not been carried out.

16 Other information

All chemicals may pose unknown hazards and should be used with caution. This SDS applies only to the material as packaged. If this product is combined with other materials, deteriorates, or becomes contaminated, it may pose hazards not mentioned in this SDS. Cayman Chemical Company assumes no responsibility for incidental or consequential damages, including lost profits, arising from the use of these data. It shall be the user's responsibility to develop proper methods of handling and personal protection based on the actual conditions of use. While this SDS is based on technical data judged to be reliable, Cayman Chemical Company assumes no responsibility for the completeness or accuracy of the information contained herein.

- **Department issuing SDS:** Environment protection department.
- **Contact:** -
- **Date of preparation / last revision** 08/24/2021 / -
- **Abbreviations and acronyms:**
 IMDG: International Maritime Code for Dangerous Goods
 DOT: US Department of Transportation
 IATA: International Air Transport Association
 CAS: Chemical Abstracts Service (division of the American Chemical Society)
 NFPA: National Fire Protection Association (USA)
 HMIS: Hazardous Materials Identification System (USA)
 PBT: Persistent, Bioaccumulative and Toxic
 vPvB: very Persistent and very Bioaccumulative
 NIOSH: National Institute for Occupational Safety
 OSHA: Occupational Safety & Health
 TLV: Threshold Limit Value

(Contd. on page 7)

US

Safety Data Sheet

acc. to OSHA HCS

Printing date 08/24/2021

Revision date 08/24/2021

Trade name: ALC-0159

PEL: Permissible Exposure Limit
REL: Recommended Exposure Limit

(Contd. from page 6)

US



Safety Data Sheet acc. to OSHA HCS

Printing date 09/22/2021

Revision date 09/22/2021

1 Identification

- **Product identifier**
- **Trade name:** **ALC-0315**
- **Article number:** 34337
- **Application of the substance / the mixture**
This product is for research use - Not for human or veterinary diagnostic or therapeutic use. It is the responsibility of the purchaser to determine suitability for other applications.
- **Details of the supplier of the safety data sheet**
- **Manufacturer/Supplier:**
Cayman Chemical Co.
1180 E. Ellsworth Rd.
Ann Arbor, MI 48108
USA
- **Information department:** Product safety department
- **Emergency telephone number:**
During normal opening times: +1 (734) 971-3335
US/CANADA: 800-424-9300
Outside US/CANADA: 703-741-5970

2 Hazard(s) identification

- **Classification of the substance or mixture**



GHS02 Flame

Flam. Liq. 2 H225 Highly flammable liquid and vapor.



GHS08 Health hazard

Carc. 1A H350 May cause cancer.



GHS07

Skin Irrit. 2 H315 Causes skin irritation.

Eye Irrit. 2A H319 Causes serious eye irritation.

STOT SE 3 H335 May cause respiratory irritation.

(Contd. on page 2)

US

Safety Data Sheet

acc. to OSHA HCS

Printing date 09/22/2021

Revision date 09/22/2021

Trade name: ALC-0315

(Contd. from page 1)

- **Label elements**

- **GHS label elements**

The product is classified and labeled according to the Globally Harmonized System (GHS).

- **Hazard pictograms**



GHS02 GHS07 GHS08

- **Signal word** Danger

- **Hazard-determining components of labeling:**

ethanol
ALC-0315

- **Hazard statements**

H225 Highly flammable liquid and vapor.
H315 Causes skin irritation.
H319 Causes serious eye irritation.
H350 May cause cancer.
H335 May cause respiratory irritation.

- **Precautionary statements**

P201 Obtain special instructions before use.
P202 Do not handle until all safety precautions have been read and understood.
P210 Keep away from heat/sparks/open flames/hot surfaces. - No smoking.
P240 Ground/bond container and receiving equipment.
P241 Use explosion-proof electrical/ventilating/lighting/equipment.
P242 Use only non-sparking tools.
P243 Take precautionary measures against static discharge.
P261 Avoid breathing dust/fume/gas/mist/vapors/spray
P264 Wash thoroughly after handling.
P271 Use only outdoors or in a well-ventilated area.
P280 Wear protective gloves/protective clothing/eye protection/face protection.
P303+P361+P353 If on skin (or hair): Take off immediately all contaminated clothing. Rinse skin with water/shower.
P304+P340 IF INHALED: Remove person to fresh air and keep comfortable for breathing.
P305+P351+P338 If in eyes: Rinse cautiously with water for several minutes. Remove contact lenses, if present and easy to do. Continue rinsing.
P308+P313 IF exposed or concerned: Get medical advice/attention.
P312 Call a poison center/doctor if you feel unwell.
P321 Specific treatment (see on this label).
P362+P364 Take off contaminated clothing and wash it before reuse.
P332+P313 If skin irritation occurs: Get medical advice/attention.
P337+P313 If eye irritation persists: Get medical advice/attention.
P370+P378 In case of fire: Use CO₂, powder or water spray to extinguish.
P403+P233 Store in a well-ventilated place. Keep container tightly closed.
P403+P235 Store in a well-ventilated place. Keep cool.
P405 Store locked up.
P501 Dispose of contents/container in accordance with local/regional/national/international regulations.

(Contd. on page 3)

US

Safety Data Sheet

acc. to OSHA HCS

Printing date 09/22/2021

Revision date 09/22/2021

Trade name: ALC-0315

(Contd. from page 2)

- **Classification system:**
- **NFPA ratings (scale 0 - 4)**



Health = 2
Fire = 3
Reactivity = 0

- **HMIS-ratings (scale 0 - 4)**



Health = *2
Fire = 3
Reactivity = 0

- **Other hazards**
- **Results of PBT and vPvB assessment**
- **PBT:** Not applicable.
- **vPvB:** Not applicable.

3 Composition/information on ingredients

- **Chemical characterization: Mixtures**
- **Description:** Mixture of the substances listed below with nonhazardous additions.

- **Dangerous components:**

CAS: 64-17-5 RTECS: KQ6300000	ethanol	95.0%
CAS: 2036272-55-4	ALC-0315	5.0%

4 First-aid measures

- **Description of first aid measures**
- **General information:** Immediately remove any clothing soiled by the product.
- **After inhalation:** In case of unconsciousness place patient stably in side position for transportation.
- **After skin contact:** Immediately wash with water and soap and rinse thoroughly.
- **After eye contact:**
Rinse opened eye for several minutes under running water. If symptoms persist, consult a doctor.
- **After swallowing:** If symptoms persist consult doctor.
- **Information for doctor:**
- **Most important symptoms and effects, both acute and delayed**
May cause anemia, cough, CNS depression, drowsiness, headache, heart damage, lassitude (weakness, exhaustion), liver damage, narcosis, reproductive effects, teratogenic effects.
- **Indication of any immediate medical attention and special treatment needed**
No further relevant information available.

5 Fire-fighting measures

- **Extinguishing media**
- **Suitable extinguishing agents:**
CO₂, extinguishing powder or water spray. Fight larger fires with water spray or alcohol resistant foam.
- **Special hazards arising from the substance or mixture** No further relevant information available.

(Contd. on page 4)

US

Safety Data Sheet

acc. to OSHA HCS

Printing date 09/22/2021

Revision date 09/22/2021

Trade name: ALC-0315

(Contd. from page 3)

- **Advice for firefighters**
- **Protective equipment:** No special measures required.

6 Accidental release measures

- **Personal precautions, protective equipment and emergency procedures**
Wear protective equipment. Keep unprotected persons away.
- **Environmental precautions:**
Dilute with plenty of water.
Do not allow to enter sewers/ surface or ground water.
- **Methods and material for containment and cleaning up:**
Absorb with liquid-binding material (sand, diatomite, acid binders, universal binders, sawdust).
Dispose contaminated material as waste according to item 13.
Ensure adequate ventilation.
- **Reference to other sections**
See Section 7 for information on safe handling.
See Section 8 for information on personal protection equipment.
See Section 13 for disposal information.
- **Protective Action Criteria for Chemicals**

- **PAC-1:**

64-17-5	ethanol	1,800 ppm
---------	---------	-----------

- **PAC-2:**

64-17-5	ethanol	3300* ppm
---------	---------	-----------

- **PAC-3:**

64-17-5	ethanol	15000* ppm
---------	---------	------------

7 Handling and storage

- **Handling:**
- **Precautions for safe handling**
Ensure good ventilation/exhaustion at the workplace.
Open and handle receptacle with care.
Prevent formation of aerosols.
- **Information about protection against explosions and fires:**
Keep ignition sources away - Do not smoke.
Protect against electrostatic charges.
Keep respiratory protective device available.
- **Conditions for safe storage, including any incompatibilities**
- **Storage:**
- **Requirements to be met by storerooms and receptacles:** Store in a cool location.
- **Information about storage in one common storage facility:** Not required.
- **Further information about storage conditions:**
Keep receptacle tightly sealed.
Store in cool, dry conditions in well sealed receptacles.
- **Specific end use(s)** No further relevant information available.

8 Exposure controls/personal protection

- **Additional information about design of technical systems:** No further data; see item 7.

(Contd. on page 5)

Safety Data Sheet

acc. to OSHA HCS

Printing date 09/22/2021

Revision date 09/22/2021

Trade name: ALC-0315

(Contd. from page 4)

- **Control parameters**

- **Components with limit values that require monitoring at the workplace:**

The following constituent is the only constituent of the product which has a PEL, TLV or other recommended exposure limit.

At this time, the remaining constituent has no known exposure limits.

64-17-5 ethanol	
PEL	Long-term value: 1900 mg/m ³ , 1000 ppm
REL	Long-term value: 1900 mg/m ³ , 1000 ppm
TLV	Short-term value: 1000 ppm
A3	

- **Additional information:** The lists that were valid during the creation were used as basis.

- **Exposure controls**

- **Personal protective equipment:**

- **General protective and hygienic measures:**

Keep away from foodstuffs, beverages and feed.

Immediately remove all soiled and contaminated clothing.

Wash hands before breaks and at the end of work.

Store protective clothing separately.

Avoid contact with the eyes and skin.

- **Breathing equipment:**

In case of brief exposure or low pollution use respiratory filter device. In case of intensive or longer exposure use respiratory protective device that is independent of circulating air.

- **Protection of hands:**



Protective gloves

The glove material has to be impermeable and resistant to the product/ the substance/ the preparation.

Due to missing tests no recommendation to the glove material can be given for the product/ the preparation/ the chemical mixture.

Selection of the glove material on consideration of the penetration times, rates of diffusion and the degradation

- **Material of gloves**

The selection of the suitable gloves does not only depend on the material, but also on further marks of quality and varies from manufacturer to manufacturer. As the product is a preparation of several substances, the resistance of the glove material can not be calculated in advance and has therefore to be checked prior to the application.

- **Penetration time of glove material**

The exact break through time has to be found out by the manufacturer of the protective gloves and has to be observed.

- **Eye protection:**



Tightly sealed goggles

US

(Contd. on page 6)

Safety Data Sheet

acc. to OSHA HCS

Printing date 09/22/2021

Revision date 09/22/2021

Trade name: ALC-0315

(Contd. from page 5)

9 Physical and chemical properties

- Information on basic physical and chemical properties

- General Information

- Appearance:

Form: Liquid
Color: Not determined.

- Odor: Characteristic

- Structural Formula: C48H95NO5

- Molecular Weight: 766.3 g/mol

- Odor threshold: Not determined.

- pH-value: Not determined.

- Change in condition

Melting point/Melting range: -114.5 °C (-174.1 °F)

Boiling point/Boiling range: 78 °C (172.4 °F)

- Flash point: 13 °C (55.4 °F)

- Flammability (solid, gaseous): Not applicable.

- Ignition temperature: 425 °C (797 °F)

- Decomposition temperature: Not determined.

- Auto igniting: Product is not selfigniting.

- Danger of explosion: Product is not explosive. However, formation of explosive air/vapor mixtures are possible.

- Explosion limits:

Lower: 3.5 Vol %

Upper: 15 Vol %

- Vapor pressure at 20 °C (68 °F): 59 hPa (44.3 mm Hg)

- Density at 20 °C (68 °F): 0.79 g/cm³ (6.59255 lbs/gal)

- Relative density: Not determined.

- Vapor density: Not determined.

- Evaporation rate: Not determined.

- Solubility in / Miscibility with

Water at 20 °C (68 °F): 1,000 g/l

- Partition coefficient (n-octanol/water): Not determined.

- Viscosity:

Dynamic: Not determined.

Kinematic: Not determined.

- Solvent content:

Organic solvents: 95.0 %

VOC content: 95.00 %

950.0 g/l / 7.93 lb/gal

Solids content: 5.0 %

- Other information: No further relevant information available.

-US

(Contd. on page 7)

Safety Data Sheet

acc. to OSHA HCS

Printing date 09/22/2021

Revision date 09/22/2021

Trade name: ALC-0315

(Contd. from page 6)

10 Stability and reactivity

- **Reactivity** No further relevant information available.
- **Chemical stability**
- **Thermal decomposition / conditions to be avoided:**
No decomposition if used according to specifications.
- **Possibility of hazardous reactions** No dangerous reactions known.
- **Conditions to avoid** No further relevant information available.
- **Incompatible materials:** strong acids, strong bases, strong oxidizing agents, strong reducing agents
- **Hazardous decomposition products:** carbon dioxide, carbon monoxide, nitrogen oxides

11 Toxicological information

- **Information on toxicological effects**
- **Acute toxicity:**

- **LD/LC50 values that are relevant for classification:**

64-17-5 ethanol

Oral	TDLO	1.14 ml/kg (man)
	LD50	7,060 mg/kg (rat)
	TDLO	650 (man)
Dermal	LD50	40,000 mg/kg (rat)
	Inhalative	
	LC50/4 h	5,900 mg/m ³ (rat)
	LC50	20,000 mg/m ³ /10h (rat)
	TCLO	1,800 mg/m ³ /30m (hmn)
	LCLO	29,300 mg/m ³ /7h (mouse)
	TCLO	1,800 (hmn)
	LC50	10 h - 20,000 mg/m ³ (rat)
	LD50 Inhalation TCLO	1,800 mg/m ³ /30m (hmn)
	LC50/4 h	20,000 mg/l (rat)
Irritation of skin	Irritation	20 mg/24h (rabbit)
	TDLO	1,800 mg/kg (wmn)
Irritation of eyes	Irritation	500 mg/24h (rabbit)
	Intraperitoneal LD50	280 mg/kg (rat)
	Data	500 mg/24h (rabbit)

- **Primary irritant effect:**
- **on the skin:** Irritant to skin and mucous membranes.
- **on the eye:** Irritating effect.
- **Sensitization:** No sensitizing effects known.
- **Additional toxicological information:**
The product shows the following dangers according to internally approved calculation methods for preparations:
Irritant

- **Carcinogenic categories**

- **IARC (International Agency for Research on Cancer)**

64-17-5 ethanol

1

(Contd. on page 8)

US

Safety Data Sheet

acc. to OSHA HCS

Printing date 09/22/2021

Revision date 09/22/2021

Trade name: ALC-0315

(Contd. from page 7)

- **NTP (National Toxicology Program)**

None of the ingredients is listed.

- **OSHA-Ca (Occupational Safety & Health Administration)**

None of the ingredients is listed.

12 Ecological information

- **Toxicity**
- **Aquatic toxicity:** No further relevant information available.
- **Persistence and degradability** No further relevant information available.
- **Behavior in environmental systems:**
- **Bioaccumulative potential** No further relevant information available.
- **Mobility in soil** No further relevant information available.
- **Additional ecological information:**
- **General notes:**
Water hazard class 1 (Self-assessment): slightly hazardous for water
Do not allow undiluted product or large quantities of it to reach ground water, water course or sewage system.
- **Results of PBT and vPvB assessment**
- **PBT:** Not applicable.
- **vPvB:** Not applicable.
- **Other adverse effects** No further relevant information available.

13 Disposal considerations

- **Waste treatment methods**
- **Recommendation:**
Must not be disposed of together with household garbage. Do not allow product to reach sewage system.
- **Uncleaned packagings:**
- **Recommendation:** Disposal must be made according to official regulations.
- **Recommended cleansing agent:** Water, if necessary with cleansing agents.

14 Transport information

- | | |
|----------------------------------|---|
| · UN-Number | |
| · DOT, IMDG, IATA | UN1170 |
| · UN proper shipping name | |
| · DOT | Ethanol solutions |
| · IMDG | ETHANOL SOLUTION (ETHYL ALCOHOL SOLUTION) |
| · IATA | Ethanol solution |

(Contd. on page 9)

US

Safety Data Sheet

acc. to OSHA HCS

Printing date 09/22/2021

Revision date 09/22/2021

Trade name: ALC-0315

(Contd. from page 8)

· Transport hazard class(es)

· DOT



· Class

3 Flammable liquids

· Label

3

· IMDG, IATA



· Class

3 Flammable liquids

· Label

3

· Packing group

· DOT, IMDG, IATA

II

· Environmental hazards:

Not applicable.

· Special precautions for user

Warning: Flammable liquids

· Hazard identification number (Kemler code):

33

· EMS Number:

F-E,S-D

· Stowage Category

A

· Transport in bulk according to Annex II of MARPOL73/78 and the IBC Code

Not applicable.

· Transport/Additional information:

· DOT

· Quantity limitations

On passenger aircraft/rail: 5 L
On cargo aircraft only: 60 L

· IMDG

· Limited quantities (LQ)

1L

· Excepted quantities (EQ)

Code: E2

Maximum net quantity per inner packaging: 30 ml

Maximum net quantity per outer packaging: 500 ml

· IATA

· Remarks:

When sold in quantities of less than or equal to 1 mL, or 1 g, with an Excepted Quantity Code of E1, E2, E4, or E5, this item meets the De Minimis Quantities exemption, per IATA 2.6.10. Therefore packaging does not have to be labeled as Dangerous Goods/Excepted Quantity.

· UN "Model Regulation":

UN 1170 ETHANOL SOLUTION (ETHYL ALCOHOL SOLUTION), 3, II

US

(Contd. on page 10)

Safety Data Sheet

acc. to OSHA HCS

Printing date 09/22/2021

Revision date 09/22/2021

Trade name: ALC-0315

(Contd. from page 9)

15 Regulatory information

- Safety, health and environmental regulations/legislation specific for the substance or mixture
- Sara

· Section 355 (extremely hazardous substances):

None of the ingredients is listed.

· Section 313 (Specific toxic chemical listings):

None of the ingredients is listed.

· TSCA (Toxic Substances Control Act):

64-17-5 ethanol

ACTIVE

· Hazardous Air Pollutants

None of the ingredients is listed.

· Proposition 65

· Chemicals known to cause cancer:

None of the ingredients is listed.

· Chemicals known to cause reproductive toxicity for females:

None of the ingredients is listed.

· Chemicals known to cause reproductive toxicity for males:

None of the ingredients is listed.

· Chemicals known to cause developmental toxicity:

64-17-5 ethanol

· Carcinogenic categories

· EPA (Environmental Protection Agency)

None of the ingredients is listed.

· TLV (Threshold Limit Value)

64-17-5 ethanol

A3

· NIOSH-Ca (National Institute for Occupational Safety and Health)

None of the ingredients is listed.

· National regulations:

· Information about limitation of use:

Workers are not allowed to be exposed to the hazardous carcinogenic materials contained in this preparation. Exceptions can be made by the authorities in certain cases.

- **Chemical safety assessment:** A Chemical Safety Assessment has not been carried out.

16 Other information

All chemicals may pose unknown hazards and should be used with caution. This SDS applies only to the material as packaged. If this product is combined with other materials, deteriorates, or becomes contaminated, it may pose hazards not mentioned in this SDS. Cayman Chemical Company assumes no responsibility for incidental or consequential damages, including lost profits, arising from the use of these data. It shall be the user's responsibility to develop proper methods of handling and personal protection based on the actual conditions of use. While this SDS is based on technical data judged to be reliable, Cayman Chemical Company assumes no responsibility for the completeness or accuracy of the information contained herein.

- **Department issuing SDS:** Environment protection department.

(Contd. on page 11)

Safety Data Sheet

acc. to OSHA HCS

Printing date 09/22/2021

Revision date 09/22/2021

Trade name: ALC-0315

(Contd. from page 10)

- **Contact:** -
- **Date of preparation / last revision** 09/22/2021 / -
- **Abbreviations and acronyms:**
 - IMDG: International Maritime Code for Dangerous Goods
 - DOT: US Department of Transportation
 - IATA: International Air Transport Association
 - EINECS: European Inventory of Existing Commercial Chemical Substances
 - ELINCS: European List of Notified Chemical Substances
 - CAS: Chemical Abstracts Service (division of the American Chemical Society)
 - NFPA: National Fire Protection Association (USA)
 - HMIS: Hazardous Materials Identification System (USA)
 - VOC: Volatile Organic Compounds (USA, EU)
 - LC50: Lethal concentration, 50 percent
 - LD50: Lethal dose, 50 percent
 - PBT: Persistent, Bioaccumulative and Toxic
 - vPvB: very Persistent and very Bioaccumulative
 - NIOSH: National Institute for Occupational Safety
 - OSHA: Occupational Safety & Health
 - TLV: Threshold Limit Value
 - PEL: Permissible Exposure Limit
 - REL: Recommended Exposure Limit
 - Flam. Liq. 2: Flammable liquids – Category 2
 - Skin Irrit. 2: Skin corrosion/irritation – Category 2
 - Eye Irrit. 2A: Serious eye damage/eye irritation – Category 2A
 - Carc. 1A: Carcinogenicity – Category 1A
 - STOT SE 3: Specific target organ toxicity (single exposure) – Category 3
- *** Data compared to the previous version altered.**

US



Safety Data Sheet acc. to OSHA HCS

Printing date 09/15/2021

Revision date 09/15/2021

1 Identification

- **Product identifier**
- **Trade name: SM-102**
- **Article number: 33474**
- **Application of the substance / the mixture**
This product is for research use - Not for human or veterinary diagnostic or therapeutic use. It is the responsibility of the purchaser to determine suitability for other applications.
- **Details of the supplier of the safety data sheet**
- **Manufacturer/Supplier:**
Cayman Chemical Co.
1180 E. Ellsworth Rd.
Ann Arbor, MI 48108
USA
- **Information department:** Product safety department
- **Emergency telephone number:**
During normal opening times: +1 (734) 971-3335
US/CANADA: 800-424-9300
Outside US/CANADA: 703-741-5970

2 Hazard(s) identification

- **Classification of the substance or mixture**



GHS02 Flame

Flam. Liq. 2 H225 Highly flammable liquid and vapor.



GHS06 Skull and crossbones

Acute Tox. 3 H301 Toxic if swallowed.

Acute Tox. 3 H331 Toxic if inhaled.



GHS08 Health hazard

Carc. 1A H350 May cause cancer.

(Contd. on page 2)

Safety Data Sheet

acc. to OSHA HCS

Printing date 09/15/2021

Revision date 09/15/2021

Trade name: **SM-102**

(Contd. from page 1)



GHS07

Eye Irrit. 2A H319 Causes serious eye irritation.

- **Label elements**

- **GHS label elements**

The product is classified and labeled according to the Globally Harmonized System (GHS).

- **Hazard pictograms**



GHS02 GHS06 GHS07 GHS08

- **Signal word** Danger

- **Hazard-determining components of labeling:**

ethanol

- **Hazard statements**

H225 Highly flammable liquid and vapor.

H301+H331 Toxic if swallowed or if inhaled.

H319 Causes serious eye irritation.

H350 May cause cancer.

- **Precautionary statements**

P201 Obtain special instructions before use.

P202 Do not handle until all safety precautions have been read and understood.

P210 Keep away from heat/sparks/open flames/hot surfaces. - No smoking.

P240 Ground/bond container and receiving equipment.

P241 Use explosion-proof electrical/ventilating/lighting/equipment.

P242 Use only non-sparking tools.

P243 Take precautionary measures against static discharge.

P261 Avoid breathing dust/fume/gas/mist/vapors/spray

P264 Wash thoroughly after handling.

P270 Do not eat, drink or smoke when using this product.

P271 Use only outdoors or in a well-ventilated area.

P280 Wear protective gloves/protective clothing/eye protection/face protection.

P301+P310 If swallowed: Immediately call a poison center/doctor.

P321 Specific treatment (see on this label).

P330 Rinse mouth.

P303+P361+P353 If on skin (or hair): Take off immediately all contaminated clothing. Rinse skin with water/shower.

P304+P340 IF INHALED: Remove person to fresh air and keep comfortable for breathing.

P305+P351+P338 If in eyes: Rinse cautiously with water for several minutes. Remove contact lenses, if present and easy to do. Continue rinsing.

P308+P313 IF exposed or concerned: Get medical advice/attention.

P337+P313 If eye irritation persists: Get medical advice/attention.

P370+P378 In case of fire: Use CO₂, powder or water spray to extinguish.

P403+P233 Store in a well-ventilated place. Keep container tightly closed.

P403+P235 Store in a well-ventilated place. Keep cool.

P405 Store locked up.

P501 Dispose of contents/container in accordance with local/regional/national/international regulations.

(Contd. on page 3)

Safety Data Sheet

acc. to OSHA HCS

Printing date 09/15/2021

Revision date 09/15/2021

Trade name: SM-102

(Contd. from page 2)

- **Classification system:**
- **NFPA ratings (scale 0 - 4)**



Health = 2
Fire = 0
Reactivity = 0

- **HMIS-ratings (scale 0 - 4)**



Health = *2
Fire = 0
Reactivity = 0

- **Other hazards**
- **Results of PBT and vPvB assessment**
- **PBT:** Not applicable.
- **vPvB:** Not applicable.

3 Composition/information on ingredients

- **Chemical characterization: Mixtures**
- **Description:** Mixture of the substances listed below with nonhazardous additions.

· Dangerous components:

CAS: 64-17-5	ethanol	90.0%
RTECS: KQ6300000		

· Other ingredients

2089251-47-6	SM-102	10.0%
--------------	--------	-------

4 First-aid measures

- **Description of first aid measures**
- **General information:**
Immediately remove any clothing soiled by the product.
Remove breathing apparatus only after contaminated clothing have been completely removed.
In case of irregular breathing or respiratory arrest provide artificial respiration.
- **After inhalation:**
Supply fresh air or oxygen; call for doctor.
In case of unconsciousness place patient stably in side position for transportation.
- **After skin contact:** Immediately wash with water and soap and rinse thoroughly.
- **After eye contact:**
Rinse opened eye for several minutes under running water. If symptoms persist, consult a doctor.
- **After swallowing:** Do not induce vomiting; immediately call for medical help.
- **Information for doctor:**
- **Most important symptoms and effects, both acute and delayed**
May cause anemia, cough, CNS depression, drowsiness, headache, heart damage, lassitude (weakness, exhaustion), liver damage, narcosis, reproductive effects, teratogenic effects.
- **Indication of any immediate medical attention and special treatment needed**
No further relevant information available.

US

(Contd. on page 4)

Safety Data Sheet

acc. to OSHA HCS

Printing date 09/15/2021

Revision date 09/15/2021

Trade name: SM-102

(Contd. from page 3)

5 Fire-fighting measures

- **Extinguishing media**
- **Suitable extinguishing agents:**
CO₂, extinguishing powder or water spray. Fight larger fires with water spray or alcohol resistant foam.
- **Special hazards arising from the substance or mixture** No further relevant information available.
- **Advice for firefighters**
- **Protective equipment:** Mouth respiratory protective device.

6 Accidental release measures

- **Personal precautions, protective equipment and emergency procedures**
Wear protective equipment. Keep unprotected persons away.
- **Environmental precautions:**
Dilute with plenty of water.
Do not allow to enter sewers/ surface or ground water.
- **Methods and material for containment and cleaning up:**
Absorb with liquid-binding material (sand, diatomite, acid binders, universal binders, sawdust).
Dispose contaminated material as waste according to item 13.
Ensure adequate ventilation.
- **Reference to other sections**
See Section 7 for information on safe handling.
See Section 8 for information on personal protection equipment.
See Section 13 for disposal information.
- **Protective Action Criteria for Chemicals**

- **PAC-1:**

64-17-5	ethanol	1,800 ppm
---------	---------	-----------

- **PAC-2:**

64-17-5	ethanol	3300* ppm
---------	---------	-----------

- **PAC-3:**

64-17-5	ethanol	15000* ppm
---------	---------	------------

7 Handling and storage

- **Handling:**
- **Precautions for safe handling**
Ensure good ventilation/exhaustion at the workplace.
Open and handle receptacle with care.
Prevent formation of aerosols.
- **Information about protection against explosions and fires:**
Keep ignition sources away - Do not smoke.
Protect against electrostatic charges.
Keep respiratory protective device available.
- **Conditions for safe storage, including any incompatibilities**
- **Storage:**
- **Requirements to be met by storerooms and receptacles:** Store in a cool location.
- **Information about storage in one common storage facility:** Not required.
- **Further information about storage conditions:**
Keep receptacle tightly sealed.
Store in cool, dry conditions in well sealed receptacles.

(Contd. on page 5)

US

Safety Data Sheet

acc. to OSHA HCS

Printing date 09/15/2021

Revision date 09/15/2021

Trade name: SM-102

(Contd. from page 4)

- **Specific end use(s)** No further relevant information available.

8 Exposure controls/personal protection

- **Additional information about design of technical systems:** No further data; see item 7.

- **Control parameters**

- **Components with limit values that require monitoring at the workplace:**

64-17-5 ethanol

PEL	Long-term value: 1900 mg/m ³ , 1000 ppm
REL	Long-term value: 1900 mg/m ³ , 1000 ppm
TLV	Short-term value: 1000 ppm
A3	

- **Additional information:** The lists that were valid during the creation were used as basis.

- **Exposure controls**

- **Personal protective equipment:**

- **General protective and hygienic measures:**

Keep away from foodstuffs, beverages and feed.

Immediately remove all soiled and contaminated clothing.

Wash hands before breaks and at the end of work.

Store protective clothing separately.

Avoid contact with the eyes.

Avoid contact with the eyes and skin.

- **Breathing equipment:**

In case of brief exposure or low pollution use respiratory filter device. In case of intensive or longer exposure use respiratory protective device that is independent of circulating air.

- **Protection of hands:**



Protective gloves

The glove material has to be impermeable and resistant to the product/ the substance/ the preparation.

Due to missing tests no recommendation to the glove material can be given for the product/ the preparation/ the chemical mixture.

Selection of the glove material on consideration of the penetration times, rates of diffusion and the degradation

- **Material of gloves**

The selection of the suitable gloves does not only depend on the material, but also on further marks of quality and varies from manufacturer to manufacturer. As the product is a preparation of several substances, the resistance of the glove material can not be calculated in advance and has therefore to be checked prior to the application.

- **Penetration time of glove material**

The exact break through time has to be found out by the manufacturer of the protective gloves and has to be observed.

(Contd. on page 6)

US

Safety Data Sheet

acc. to OSHA HCS

Printing date 09/15/2021

Revision date 09/15/2021

Trade name: SM-102

(Contd. from page 5)

· Eye protection:



Tightly sealed goggles

9 Physical and chemical properties

· Information on basic physical and chemical properties

· General Information

· Appearance:

Form:

Liquid

Color:

According to product specification

· Odor:

Characteristic

· Structural Formula

C44H87NO5

· Molecular Weight

710.2

· Odor threshold:

Not determined.

· Formulation

A solution in ethanol

· pH-value:

Not determined.

· Change in condition

Melting point/Melting range:

Undetermined.

Boiling point/Boiling range:

78 °C (172.4 °F)

· Flash point:

13 °C (55.4 °F)

· Flammability (solid, gaseous):

Not applicable.

· Ignition temperature:

982 °C (1,799.6 °F)

· Decomposition temperature:

Not determined.

· Auto igniting:

Product is not selfigniting.

· Danger of explosion:

Product is not explosive. However, formation of explosive air/vapor mixtures are possible.

· Explosion limits:

Lower:

3.5 Vol %

Upper:

15 Vol %

· Vapor pressure at 20 °C (68 °F):

59 hPa (44.3 mm Hg)

· Density at 20 °C (68 °F):

1.47988 g/cm³ (12.3496 lbs/gal)

· Bulk density:

1,480 kg/m³

· Relative density

Not determined.

· Vapor density

Not determined.

· Evaporation rate

Not determined.

· Solubility in / Miscibility with

Water:

Fully miscible.

· Partition coefficient (n-octanol/water):

Not determined.

· Viscosity:

Dynamic at 20 °C (68 °F):

0.56 mPas

(Contd. on page 7)

US

Safety Data Sheet

acc. to OSHA HCS

Printing date 09/15/2021

Revision date 09/15/2021

Trade name: SM-102

(Contd. from page 6)

Kinematic:	Not determined.
· Solvent content:	
Organic solvents:	90.0 %
VOC content:	90.00 % 1,331.9 g/l / 11.12 lb/gal
Solids content:	0.0 %
· Other information	No further relevant information available.

10 Stability and reactivity

- **Reactivity** No further relevant information available.
- **Chemical stability**
- **Thermal decomposition / conditions to be avoided:**
No decomposition if used according to specifications.
- **Possibility of hazardous reactions** No dangerous reactions known.
- **Conditions to avoid** No further relevant information available.
- **Incompatible materials:** No further relevant information available.
- **Hazardous decomposition products:** No dangerous decomposition products known.

11 Toxicological information

- **Information on toxicological effects**
- **Acute toxicity:**

- **LD/LC50 values that are relevant for classification:**

64-17-5 ethanol

Oral	TDLO	1.14 ml/kg (man)
	LD50	7,060 mg/kg (rat)
	TDLO	650 (man)
Dermal	LD50	40,000 mg/kg (rat)
	Inhalative	
	LC50/4 h	5,900 mg/m ³ (rat)
	LC50	20,000 mg/m ³ /10h (rat)
	TCLO	1,800 mg/m ³ /30m (hmn)
	LCLO	29,300 mg/m ³ /7h (mouse)
	TCLO	1,800 (hmn)
	LC50	10 h - 20,000 mg/m ³ (rat)
	LD50 Inhalation TCLO	1,800 mg/m ³ /30m (hmn)
	LC50/4 h	20,000 mg/l (rat)
Irritation of skin	Irritation	20 mg/24h (rabbit)
	TDLO	1,800 mg/kg (wmn)
Irritation of eyes	Irritation	500 mg/24h (rabbit)
	Intraperitoneal LD50	280 mg/kg (rat)
	Data	500 mg/24h (rabbit)

- **Primary irritant effect:**
- **on the skin:** No irritant effect.
- **on the eye:** Irritating effect.

(Contd. on page 8)

Safety Data Sheet

acc. to OSHA HCS

Printing date 09/15/2021

Revision date 09/15/2021

Trade name: SM-102

(Contd. from page 7)

- **Sensitization:** No sensitizing effects known.
- **Additional toxicological information:**
The product shows the following dangers according to internally approved calculation methods for preparations:
Toxic
Irritant

- **Carcinogenic categories**

- **IARC (International Agency for Research on Cancer)**

64-17-5 ethanol

1

- **NTP (National Toxicology Program)**

None of the ingredients is listed.

- **OSHA-Ca (Occupational Safety & Health Administration)**

None of the ingredients is listed.

12 Ecological information

- **Toxicity**
- **Aquatic toxicity:** No further relevant information available.
- **Persistence and degradability** No further relevant information available.
- **Behavior in environmental systems:**
- **Bioaccumulative potential** No further relevant information available.
- **Mobility in soil** No further relevant information available.
- **Additional ecological information:**
- **General notes:**
Water hazard class 1 (Self-assessment): slightly hazardous for water
Do not allow undiluted product or large quantities of it to reach ground water, water course or sewage system.
- **Results of PBT and vPvB assessment**
- **PBT:** Not applicable.
- **vPvB:** Not applicable.
- **Other adverse effects** No further relevant information available.

13 Disposal considerations

- **Waste treatment methods**
- **Recommendation:**
Must not be disposed of together with household garbage. Do not allow product to reach sewage system.
- **Uncleaned packagings:**
- **Recommendation:** Disposal must be made according to official regulations.
- **Recommended cleansing agent:** Water, if necessary with cleansing agents.

14 Transport information

- **UN-Number**
- **DOT, IMDG, IATA** UN1170

(Contd. on page 9)

Safety Data Sheet

acc. to OSHA HCS

Printing date 09/15/2021

Revision date 09/15/2021

Trade name: SM-102

(Contd. from page 8)

<ul style="list-style-type: none"> · UN proper shipping name · DOT · IMDG · IATA 	Ethanol solutions ETHANOL SOLUTION (ETHYL ALCOHOL SOLUTION) Ethanol solution
--	--

- Transport hazard class(es)

- DOT



<ul style="list-style-type: none"> · Class · Label 	3 Flammable liquids 3
--	--------------------------

- IMDG, IATA



<ul style="list-style-type: none"> · Class · Label 	3 Flammable liquids 3
--	--------------------------

- Packing group

- DOT, IMDG, IATA

II

- Environmental hazards:

Not applicable.

- Special precautions for user

Warning: Flammable liquids

- Hazard identification number (Kemler code):

33

- EMS Number:

F-E,S-D

- Stowage Category

A

- Transport in bulk according to Annex II of MARPOL73/78 and the IBC Code

Not applicable.

- Transport/Additional information:

- DOT

- Quantity limitations

 On passenger aircraft/rail: 5 L
 On cargo aircraft only: 60 L

- IMDG

- Limited quantities (LQ)

1L

- Excepted quantities (EQ)

Code: E2

Maximum net quantity per inner packaging: 30 ml

Maximum net quantity per outer packaging: 500 ml

- IATA

(Contd. on page 10)

US

Safety Data Sheet

acc. to OSHA HCS

Printing date 09/15/2021

Revision date 09/15/2021

Trade name: SM-102

(Contd. from page 9)

- | | |
|---------------------------------|---|
| · Remarks: | When sold in quantities of less than or equal to 1 mL, or 1 g, with an Excepted Quantity Code of E1, E2, E4, or E5, this item meets the De Minimis Quantities exemption, per IATA 2.6.10. Therefore packaging does not have to be labeled as Dangerous Goods/Excepted Quantity. |
| · UN "Model Regulation": | UN 1170 ETHANOL SOLUTION (ETHYL ALCOHOL SOLUTION), 3, II |

15 Regulatory information

- Safety, health and environmental regulations/legislation specific for the substance or mixture
- Sara

· Section 355 (extremely hazardous substances):	None of the ingredients is listed.
--	------------------------------------

· Section 313 (Specific toxic chemical listings):	None of the ingredients is listed.
--	------------------------------------

· TSCA (Toxic Substances Control Act):	
---	--

64-17-5	ethanol	ACTIVE
---------	---------	--------

· Hazardous Air Pollutants	None of the ingredients is listed.
-----------------------------------	------------------------------------

· Proposition 65	
-------------------------	--

· Chemicals known to cause cancer:	None of the ingredients is listed.
---	------------------------------------

· Chemicals known to cause reproductive toxicity for females:	None of the ingredients is listed.
--	------------------------------------

· Chemicals known to cause reproductive toxicity for males:	None of the ingredients is listed.
--	------------------------------------

· Chemicals known to cause developmental toxicity:	
---	--

64-17-5	ethanol	
---------	---------	--

· Carcinogenic categories	
----------------------------------	--

· EPA (Environmental Protection Agency)	None of the ingredients is listed.
--	------------------------------------

· TLV (Threshold Limit Value)	
--------------------------------------	--

64-17-5	ethanol	A3
---------	---------	----

· NIOSH-Ca (National Institute for Occupational Safety and Health)	None of the ingredients is listed.
---	------------------------------------

· National regulations:	
--------------------------------	--

· Information about limitation of use:	Workers are not allowed to be exposed to the hazardous carcinogenic materials contained in this preparation. Exceptions can be made by the authorities in certain cases.
---	--

· Chemical safety assessment: A Chemical Safety Assessment has not been carried out.	
---	--

US

(Contd. on page 11)

Safety Data Sheet

acc. to OSHA HCS

Printing date 09/15/2021

Revision date 09/15/2021

Trade name: **SM-102**

(Contd. from page 10)

16 Other information

All chemicals may pose unknown hazards and should be used with caution. This SDS applies only to the material as packaged. If this product is combined with other materials, deteriorates, or becomes contaminated, it may pose hazards not mentioned in this SDS. Cayman Chemical Company assumes no responsibility for incidental or consequential damages, including lost profits, arising from the use of these data. It shall be the user's responsibility to develop proper methods of handling and personal protection based on the actual conditions of use. While this SDS is based on technical data judged to be reliable, Cayman Chemical Company assumes no responsibility for the completeness or accuracy of the information contained herein.

- **Department issuing SDS:** Environment protection department.
- **Contact:** -
- **Date of preparation / last revision** 09/15/2021 / -

- **Abbreviations and acronyms:**

IMDG: International Maritime Code for Dangerous Goods
 DOT: US Department of Transportation
 IATA: International Air Transport Association
 EINECS: European Inventory of Existing Commercial Chemical Substances
 ELINCS: European List of Notified Chemical Substances
 CAS: Chemical Abstracts Service (division of the American Chemical Society)
 NFPA: National Fire Protection Association (USA)
 HMIS: Hazardous Materials Identification System (USA)
 VOC: Volatile Organic Compounds (USA, EU)
 LC50: Lethal concentration, 50 percent
 LD50: Lethal dose, 50 percent
 PBT: Persistent, Bioaccumulative and Toxic
 vPvB: very Persistent and very Bioaccumulative
 NIOSH: National Institute for Occupational Safety
 OSHA: Occupational Safety & Health
 TLV: Threshold Limit Value
 PEL: Permissible Exposure Limit
 REL: Recommended Exposure Limit
 Flam. Liq. 2: Flammable liquids – Category 2
 Acute Tox. 3: Acute toxicity – Category 3
 Eye Irrit. 2A: Serious eye damage/eye irritation – Category 2A
 Carc. 1A: Carcinogenicity – Category 1A

- *** Data compared to the previous version altered.**

US

Trattandosi di un semplice strumento di documentazione, esso non impegna la responsabilità delle istituzioni

► **B** DIRETTIVA 2001/20/CE DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO

del 4 aprile 2001

concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative degli Stati membri relative all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione della sperimentazione clinica di medicinali ad uso umano

(GU L 121 del 1.5.2001, pag. 34)

Modificata da:

Gazzetta ufficiale

		n.	pag.	data
► <u>M1</u>	Regolamento (CE) n. 1901/2006 del Parlamento europeo e del Consiglio del 12 dicembre 2006	L 378	1	27.12.2006
► <u>M2</u>	Regolamento (CE) n. 596/2009 del Parlamento europeo e del Consiglio del 18 giugno 2009	L 188	14	18.7.2009



**DIRETTIVA 2001/20/CE DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL
CONSIGLIO**

del 4 aprile 2001

**concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative,
regolamentari ed amministrative degli Stati membri relative
all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione della
sperimentazione clinica di medicinali ad uso umano**

IL PARLAMENTO EUROPEO E IL CONSIGLIO DELL'UNIONE EUROPEA,

visto il trattato che istituisce la Comunità europea, in particolare l'articolo 95,

vista la proposta della Commissione ⁽¹⁾,

visto il parere del Comitato economico e sociale ⁽²⁾,

deliberando secondo la procedura di cui all'articolo 251 del trattato ⁽³⁾,

considerando quanto segue:

- (1) La direttiva 65/65/CEE del Consiglio, del 26 gennaio 1965, per il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative relative alle specialità medicinali ⁽⁴⁾, stabilisce che le domande di autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale siano accompagnate da un fascicolo contenente le informazioni e la documentazione relative ai risultati delle prove e della sperimentazione clinica effettuate sul prodotto. La direttiva 75/318/CEE del Consiglio, del 20 maggio 1975, relativa al ravvicinamento delle legislazioni degli Stati membri riguardanti le norme ed i protocolli analitici, tossicofarmacologici e clinici in materia di sperimentazione delle specialità medicinali ⁽⁵⁾, stabilisce norme uniformi per la compilazione e la presentazione dei fascicoli.
- (2) I principi di base generalmente accettati per l'esecuzione della sperimentazione clinica umana si fondano sulla protezione dei diritti dell'uomo e della dignità umana per quanto riguarda le applicazioni della biologia e della medicina, cui fa riferimento, ad esempio, la versione del 1996 della dichiarazione di Helsinki. La tutela dei soggetti sottoposti a sperimentazione clinica è garantita da una valutazione dei rischi basata sui risultati di sperimentazioni tossicologiche precedenti qualsiasi sperimentazione clinica, dal controllo dei comitati etici, dalle autorità competenti degli Stati membri e dalle norme relative alla protezione dei dati personali.
- (3) Occorre tutelare in modo particolare le persone che non sono in grado di dare validamente il proprio consenso a una sperimentazione clinica. Spetta agli Stati membri definire disposizioni a tal fine. Queste persone non possono essere incluse in sperimenta-

⁽¹⁾ GU C 306 dell'8.10.1997, pag. 9 e
GU C 161 dell'8.6.1999, pag. 5.

⁽²⁾ GU C 95 del 30.3.1998, pag. 1.

⁽³⁾ Parere del Parlamento europeo del 17 novembre 1998 (GU C 379 del 7.12.1998, pag. 27), posizione comune del Consiglio del 20 luglio 2000 (GU C 300 del 20.10.2000, pag. 32) e decisione del Parlamento europeo del 12 dicembre 2000 (non ancora pubblicata nella Gazzetta ufficiale). Decisione del Consiglio del 26 febbraio 2001.

⁽⁴⁾ GU 22 del 9.2.1965, pag. 1/65. Direttiva modificata da ultimo dalla direttiva 93/39/CEE del Consiglio (GU L 214 del 24.8.1993, pag. 22).

⁽⁵⁾ GU L 147 del 9.6.1975, pag. 1. Direttiva modificata da ultimo dalla direttiva 1999/83/CE della Commissione (GU L 243 del 15.9.1999, pag. 9).

▼B

zioni cliniche se gli stessi risultati possono essere ottenuti su persone che sono in grado di dare il proprio consenso. Tali persone devono di norma partecipare a sperimentazioni cliniche soltanto qualora vi sia motivo di ritenere che la somministrazione del medicinale rechi al paziente un beneficio diretto superiore ai rischi. Tuttavia, nel caso dei bambini è necessario effettuare sperimentazioni cliniche per migliorare il trattamento di questa parte della popolazione. I bambini costituiscono una fascia di popolazione particolarmente bisognosa di tutela, che presenta differenze rispetto agli adulti per quanto riguarda lo sviluppo, la fisiologia e la psicologia; sono quindi importanti per il loro bene le ricerche orientate in funzione dell'età e dello stadio di sviluppo. I medicinali destinati ai bambini, compresi i vaccini, devono essere scientificamente testati prima di un loro impiego generalizzato. Questo obiettivo può essere raggiunto soltanto attraverso una sperimentazione approfondita dei farmaci che possono avere una notevole rilevanza clinica per i bambini. Le sperimentazioni cliniche necessarie a tale scopo dovrebbero svolgersi tutelando al massimo le persone che si sottopongono ai test. È quindi necessario fissare criteri di protezione dei bambini nella sperimentazione clinica.

- (4) Nel caso di altre persone incapaci di dare il proprio consenso, ad esempio le persone affette da demenza, i pazienti psichiatrici ecc., l'inclusione nelle sperimentazioni cliniche deve avvenire in base a criteri ancora più restrittivi. I medicinali da sperimentare possono essere somministrati a tutte tali persone solo se vi sia motivo di ritenere che tale somministrazione rechi un beneficio diretto ai pazienti superiore ai rischi. In tali casi, inoltre, prima della partecipazione a ogni sperimentazione clinica di questo genere, è necessario il consenso scritto del rappresentante legale del paziente, dato in cooperazione col medico curante.
- (5) La nozione di rappresentante legale fa riferimento alla legislazione nazionale esistente e di conseguenza può comprendere persone fisiche o giuridiche, autorità e organismi previsti dalla legislazione nazionale.
- (6) Per una tutela ottimale della salute, non devono essere eseguite sperimentazioni superate o ripetitive, all'interno della Comunità o in paesi terzi. Occorre che l'armonizzazione dei requisiti tecnici per lo sviluppo dei medicinali sia pertanto perseguita nelle sedi competenti, in particolare la Conferenza internazionale sull'armonizzazione.
- (7) Per ottenere dalla Commissione un'autorizzazione di immissione in commercio i medicinali disciplinati dalla parte A dell'allegato del regolamento (CEE) n. 2309/93 del Consiglio, del 22 luglio 1993, che stabilisce le procedure comunitarie per l'autorizzazione e la vigilanza dei medicinali per uso umano e veterinario e che istituisce un'Agenzia europea di valutazione dei medicinali ⁽¹⁾, tra i quali figurano i prodotti destinati alla terapia genica e alla terapia cellulare, devono obbligatoriamente formare oggetto di una valutazione scientifica preliminare a cura dell'Agenzia europea di valutazione dei medicinali, in seguito denominata «Agenzia», assistita dal comitato per le specialità medicinali. Nel corso della valutazione il comitato può chiedere informazioni esaustive sui risultati della sperimentazione clinica su cui si basa la richiesta di autorizzazione di immissione in commercio e, pertanto, anche sulle modalità di esecuzione di tale sperimentazione e può persino imporre al richiedente dell'autorizzazione di svolgere sperimentazioni cliniche supplementari. Di conseguenza, è opportuno prevedere disposizioni che consentano all'Agenzia di ottenere tutte le informazioni concernenti lo svolgimento della sperimentazione clinica prevista per questo tipo di medicinali.

⁽¹⁾ GU L 214 del 24.8.1993, pag. 1. Regolamento modificato dal regolamento (CE) n. 649/98 della Commissione (GU L 88 del 24.3.1998, pag. 7).

▼B

- (8) La formulazione di un unico parere per ogni Stato membro interessato riduce i ritardi fino all'inizio di sperimentazioni cliniche, senza peraltro mettere a repentaglio il benessere dei soggetti della sperimentazione clinica mantenendo la possibilità di rifiutare l'autorizzazione per determinati siti sperimentali.
- (9) È opportuno che gli Stati membri nei quali si effettua una sperimentazione clinica dispongano di informazioni concernenti il contenuto, l'inizio e la fine della sperimentazione e che tutti gli altri Stati membri possano disporre delle stesse informazioni. Occorre pertanto istituire una banca dati europea per raccogliere tutte queste informazioni nel rispetto delle norme sulla riservatezza.
- (10) La sperimentazione clinica è un'operazione complessa che generalmente dura uno o più anni e implica quasi sempre la partecipazione di numerosi soggetti e di svariati siti sperimentali spesso ubicati in Stati membri diversi. Le pratiche in vigore attualmente negli Stati membri sono notevolmente diverse per quanto riguarda le modalità di inizio e di svolgimento della sperimentazione clinica, nonché per il livello estremamente variabile di obblighi da rispettare per il corretto svolgimento della sperimentazione stessa e, pertanto, possono verificarsi ritardi e complicazioni che ne inficiano l'effettiva esecuzione nel territorio comunitario. Di conseguenza, è necessario semplificare le disposizioni amministrative relative a tali sperimentazioni e armonizzarle introducendo una procedura chiara e trasparente e creando le condizioni propizie per un efficace coordinamento della sperimentazione clinica da parte di tutti gli organismi interessati nella Comunità.
- (11) Di norma l'autorizzazione dovrebbe essere implicita e pertanto la sperimentazione clinica dovrebbe poter avere inizio se il comitato etico si è espresso in senso favorevole e se l'autorità competente non ha sollevato obiezioni entro un certo termine. Tuttavia, in casi eccezionali di problematiche particolarmente complesse dovrebbe essere richiesta un'esplicita autorizzazione scritta.
- (12) È necessario applicare le norme di buona prassi di fabbricazione ai medicinali in fase di sperimentazione.
- (13) È opportuno prevedere disposizioni speciali per la loro etichettatura.
- (14) Le sperimentazioni cliniche non commerciali eseguite da ricercatori senza la partecipazione dell'industria farmaceutica possono essere di grande utilità per i pazienti interessati. È pertanto opportuno che la direttiva tenga conto della specificità delle sperimentazioni la cui progettazione non richiede particolari processi di fabbricazione o di confezionamento, qualora tali sperimentazioni siano effettuate con medicinali autorizzati all'immissione sul mercato ai sensi della direttiva 65/65/CEE, fabbricati o importati ai sensi delle disposizioni delle direttive 75/319/CEE e 91/356/CEE, e su pazienti che presentano le medesime caratteristiche contemplate dalle indicazioni specificate in detta autorizzazione all'immissione sul mercato. L'etichettatura dei medicinali in fase di sperimentazione di questo genere dovrebbe essere soggetta alle disposizioni semplificate stabilite nelle norme di buona pratica di fabbricazione per i medicinali in fase di sperimentazione e nella direttiva 91/356/CEE.
- (15) Per giustificare l'impiego di soggetti umani nella sperimentazione clinica, è essenziale verificare il rispetto delle norme di buona pratica clinica e sottoporre ad ispezione tutti i dati, le informazioni e i documenti per attestare che siano stati ottenuti, registrati e riferiti in maniera corretta.
- (16) È opportuno che il soggetto della sperimentazione consenta che le informazioni personali che lo riguardano siano esaminate, in occasione delle ispezioni, dalle autorità competenti e da persone

▼B

autorizzate, a condizione che tali informazioni siano tenute strettamente riservate e non siano rese pubbliche.

- (17) La presente direttiva lascia impregiudicata la direttiva 95/46/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 24 ottobre 1995, relativa alla tutela delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali, nonché alla libera circolazione di tali dati ⁽¹⁾.
- (18) È altresì necessario adottare disposizioni per il controllo delle reazioni avverse che si manifestano nel corso di una sperimentazione clinica, utilizzando le procedure comunitarie di sorveglianza (farmacovigilanza) allo scopo di garantire l'immediata cessazione di qualsiasi sperimentazione che presenti un grado inaccettabile di rischio.
- (19) Le misure necessarie per l'attuazione della presente direttiva sono adottate secondo la decisione 1999/468/CE del Consiglio, del 28 giugno 1999, recante modalità per l'esercizio delle competenze di esecuzione conferite alla Commissione ⁽²⁾,

HANNO ADOTTATO LA PRESENTE DIRETTIVA:

Articolo 1

Ambito di applicazione

1. La presente direttiva fissa disposizioni specifiche riguardanti lo svolgimento della sperimentazione clinica, inclusa la sperimentazione pluricentrica, effettuata sull'uomo e relativa ai medicinali definiti nell'articolo 1 della direttiva 65/65/CEE, per quanto riguarda in particolare l'applicazione della buona pratica clinica. La presente direttiva non si applica alla sperimentazione non interventistica.

2. La buona pratica clinica è un insieme di requisiti in materia di qualità in campo etico e scientifico, riconosciuti a livello internazionale, vincolanti ai fini della progettazione, conduzione, registrazione e comunicazione degli esiti della sperimentazione clinica con la partecipazione di esseri umani. Il rispetto della buona pratica garantisce la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei soggetti della sperimentazione clinica e assicura la credibilità dei dati concernenti la sperimentazione clinica.

▼M2

3. La Commissione adotta e, se del caso, rivede, i principi di buona pratica clinica e le regole dettagliate conformi a tali principi, per tener conto dell'adeguamento al progresso scientifico e tecnico. Tali misure intese a modificare elementi non essenziali della presente direttiva sono adottate secondo la procedura di regolamentazione con controllo di cui all'articolo 21, paragrafo 3.

La Commissione pubblica tali principi e regole dettagliate.

▼B

4. Tutte le fasi della sperimentazione clinica, inclusi gli studi di biodisponibilità e bioequivalenza, vengono concepite e condotte e i loro esiti comunicati secondo i principi di buona pratica clinica.

Articolo 2

Definizioni

Ai fini della presente direttiva si intende per:

⁽¹⁾ GU L 281 del 23.11.1995, pag. 31.

⁽²⁾ GU L 184 del 17.7.1999, pag. 23.

▼B

- a) «sperimentazione clinica»: qualsiasi indagine effettuata su soggetti umani volta a scoprire o verificare gli effetti clinici, farmacologici e/o gli altri effetti farmacodinamici di uno o più medicinali in fase di sperimentazione e/o a individuare qualsiasi tipo di reazione avversa nei confronti di uno o più medicinali in fase di sperimentazione, e/o a studiarne l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l'eliminazione al fine di accertarne l'innocuità e/o l'efficacia.
- Tale sperimentazione include la sperimentazione clinica effettuata in un unico sito o in più siti, siano essi in un unico Stato membro o in più Stati membri;
- b) «sperimentazione clinica pluricentrica»: la sperimentazione clinica effettuata in base ad un unico protocollo in più di un sito e che pertanto viene eseguita da più sperimentatori; i siti in cui si effettua la sperimentazione possono essere ubicati in un unico Stato membro, oppure in più Stati membri e/o in Stati membri e paesi terzi;
- c) «sperimentazione non interventistica»: lo studio nel cui ambito i medicinali sono prescritti nel modo consueto conformemente alle condizioni fissate nell'autorizzazione di commercializzazione. L'inclusione del paziente in una determinata strategia terapeutica non è decisa in anticipo dal protocollo di sperimentazione, ma rientra nella normale pratica clinica e la decisione di prescrivere il medicinale è del tutto indipendente da quella di includere il paziente nello studio. Ai pazienti non deve essere applicata nessuna procedura supplementare di diagnosi o monitoraggio e per quanto riguarda l'analisi dei dati raccolti sono utilizzati metodi epidemiologici;
- d) «medicinale in fase di sperimentazione»: principio attivo in forma farmaceutica o placebo sottoposto a sperimentazione oppure utilizzato come riferimento nel corso di una sperimentazione clinica, compresi i prodotti che hanno già ottenuto un'autorizzazione di commercializzazione se utilizzati o preparati (secondo formula magistrale o confezionati) in maniera diversa da quella autorizzata, o utilizzati per indicazioni non autorizzate o per ottenere ulteriori informazioni sulla forma autorizzata;
- e) «sponsor»: la persona, società, istituzione oppure organismo che si assume la responsabilità di avviare, gestire e/o finanziare una sperimentazione clinica;
- f) «sperimentatore»: il medico o la persona che esercita una professione riconosciuta nello Stato membro ai fini della ricerca a causa delle conoscenze scientifiche e dell'esperienza in materia di trattamento dei pazienti che richiede. Lo sperimentatore è responsabile dell'esecuzione della sperimentazione clinica in un dato sito. Se la sperimentazione è svolta da un gruppo di persone nello stesso sito, lo sperimentatore è il responsabile del gruppo e può essere pertanto definito «sperimentatore principale»;
- g) «dossier per lo sperimentatore»: la raccolta di dati clinici e non clinici sul medicinale o sui medicinali in fase di sperimentazione che sono pertinenti per lo studio dei medesimi nell'uomo;
- h) «protocollo»: il documento in cui vengono descritti l'obiettivo o gli obiettivi, la progettazione, la metodologia, gli aspetti statistici e l'organizzazione della sperimentazione. Il termine «protocollo» comprende il protocollo, le versioni successive e le modifiche dello stesso;
- i) «soggetto»: la persona che partecipa a una sperimentazione clinica, sia come destinataria del medicinale in fase di sperimentazione sia con funzioni di controllo;
- j) «consenso informato»: la decisione scritta, datata e firmata, di partecipare ad una sperimentazione clinica presa spontaneamente, dopo essere stata debitamente informata della natura, dell'importanza, della portata e dei rischi della sperimentazione ed aver ricevuto una documentazione appropriata, da una persona capace di dare il

▼B

- proprio consenso ovvero, qualora si tratti di una persona che non è in grado di farlo, dal suo rappresentante legale o da un'autorità, persona o organismo previsti dalla legge. Se il soggetto non è in grado di scrivere, può in via eccezionale fornire un consenso orale alla presenza di almeno un testimone, secondo quanto disposto dalla legislazione nazionale;
- k) «comitato etico»: organismo indipendente in uno Stato membro, composto di personale sanitario e non, incaricato di garantire la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei soggetti della sperimentazione e di fornire pubblica garanzia di questa tutela, emettendo, ad esempio, pareri sul protocollo di sperimentazione, sull'idoneità dello o degli sperimentatori, sulle strutture e sui metodi e documenti da impiegare per informare i soggetti della sperimentazione prima di ottenerne il consenso informato;
- l) «ispezione»: svolgimento da parte di un'autorità competente di un controllo ufficiale dei documenti, delle strutture, delle registrazioni, dei sistemi per la garanzia di qualità e di qualsiasi altra risorsa che l'autorità competente ritiene pertinente alla sperimentazione clinica e che può essere ubicata nel sito di sperimentazione, presso le strutture dello sponsor e/o dell'organismo di ricerca a contratto, oppure in altri luoghi ritenuti appropriati dall'autorità competente;
- m) «evento avverso»: qualsiasi evento clinico dannoso che si manifesta in un paziente o in un soggetto della sperimentazione clinica cui è stato somministrato un medicinale, e che non ha necessariamente un rapporto causale con questo trattamento;
- n) «reazione avversa»: qualsiasi reazione dannosa e indesiderata a un medicinale in fase di sperimentazione, a prescindere dalla dose somministrata;
- o) «evento avverso serio o reazione avversa seria»: qualsiasi evento avverso o reazione avversa che, a prescindere dalla dose, ha esito letale, mette a repentaglio la vita del soggetto, impone un ricovero ospedaliero oppure prolunga il ricovero in corso, o che comporta un'invalidità o un'incapacità grave o prolungata, un'anomalia o una malformazione congenite o un difetto alla nascita;
- p) «reazione avversa inattesa»: reazione avversa la cui natura o gravità non concorda con le informazioni relative al prodotto (come il dossier per lo sperimentatore per un prodotto in fase di sperimentazione non autorizzato o, nel caso di un prodotto autorizzato, il foglietto illustrativo allegato al sunto delle caratteristiche del prodotto).

*Articolo 3***Tutela dei soggetti della sperimentazione clinica**

1. La presente direttiva non osta all'applicazione delle disposizioni nazionali concernenti la tutela dei soggetti della sperimentazione clinica qualora risultino più ampie rispetto a quelle della presente direttiva e purché siano conformi alle procedure e ai tempi previsti da quest'ultima. Gli Stati membri adottano, qualora non lo abbiano ancora fatto, norme esaustive per tutelare da ogni abuso le persone incapaci di dare il loro consenso informato.
2. La sperimentazione clinica può essere intrapresa esclusivamente a condizione che:
 - a) i rischi e gli inconvenienti prevedibili siano stati soppesati rispetto al vantaggio per il soggetto della sperimentazione e per altri pazienti attuali e futuri. Una sperimentazione clinica può essere avviata solo se il comitato etico e/o l'autorità competente sono giunti alla conclusione che i benefici previsti, terapeutici e in materia di sanità pubblica, giustificano i rischi e può essere proseguita solo se il rispetto di tale requisito è costantemente verificato;

▼B

- b) il soggetto che partecipa alla sperimentazione o, qualora la persona non sia in grado di fornire il proprio consenso informato, il suo rappresentante legale abbia avuto la possibilità, in occasione di un colloquio preliminare con lo sperimentatore o un membro del gruppo di sperimentazione, di comprendere gli obiettivi della sperimentazione stessa, i suoi rischi e i suoi inconvenienti, nonché le condizioni in cui sarà realizzata, e sia inoltre stato informato del suo diritto di ritirarsi dalla sperimentazione in qualsiasi momento;
 - c) siano rispettati il diritto all'integrità fisica e mentale dei soggetti e il diritto alla riservatezza, come pure alla protezione dei dati che li riguardano secondo le modalità di cui alla direttiva 95/46/CE;
 - d) il soggetto che partecipa alla sperimentazione o, qualora la persona non sia in grado di fornire il proprio consenso informato, il suo rappresentante legale abbia dato il suo consenso informato dopo essere stato informato della natura, dell'importanza, della portata e dei rischi della sperimentazione clinica. Se l'interessato non è in grado di scrivere, può in via eccezionale fornire un consenso orale alla presenza di almeno un testimone, secondo quanto disposto dalla legislazione nazionale;
 - e) il soggetto possa rinunciare a partecipare alla sperimentazione clinica in qualsiasi momento senza alcun pregiudizio, revocando il proprio consenso informato;
 - f) esistano disposizioni in materia di assicurazione o indennità a copertura della responsabilità dello sperimentatore e dello sponsor.
3. Le cure mediche prestate ai soggetti e le decisioni di carattere clinico adottate nei loro confronti sono di competenza di un medico adeguatamente qualificato oppure, eventualmente, di un dentista qualificato.
4. I soggetti della sperimentazione clinica hanno un punto di riferimento che può dare loro ulteriori informazioni.

*Articolo 4***Sperimentazione clinica sui minori**

In aggiunta a tutte le altre restrizioni pertinenti, la sperimentazione clinica sui minori può essere intrapresa solo se:

- a) è stato ottenuto il consenso informato dei genitori o del rappresentante legale; il consenso deve rispecchiare la volontà presunta del minore e deve poter essere ritirato in qualsiasi momento senza che ciò arrechi pregiudizio a quest'ultimo;
- b) il minore ha ricevuto da personale esperto nel trattare con minori informazioni commisurate alla sua capacità di comprensione sulla sperimentazione, i rischi e i benefici;
- c) lo sperimentatore o, eventualmente, lo sperimentatore principale tiene conto del desiderio esplicito di un minore in grado di formarsi un'opinione propria e di valutare tali informazioni, di rifiutare la partecipazione o di ritirarsi dalla sperimentazione clinica in qualsiasi momento;
- d) non vengono dati incentivi o benefici finanziari ad eccezione degli indennizzi;
- e) il gruppo di pazienti trae dalla sperimentazione clinica determinati benefici diretti e solo nel caso in cui la ricerca è essenziale per convalidare dati ottenuti in sperimentazioni cliniche su persone in grado di dare il loro consenso informato o ottenuti con altri metodi di ricerca; inoltre, la ricerca deve ricollegarsi direttamente ad uno stato clinico di cui soffre il soggetto minore o essere di natura tale da poter essere intrapresa solo su minori;

▼B

- f) sono stati seguiti i pertinenti orientamenti scientifici dell'Agenzia;
- g) le sperimentazioni cliniche sono state concepite in modo da ridurre al minimo il dolore, il disagio, la paura e gli altri rischi prevedibili, in relazione alla malattia e alla fase dello sviluppo; la soglia del rischio ed il grado di malessere devono essere definiti espressamente ed essere oggetto di continua verifica;
- h) il protocollo è stato approvato da un comitato etico competente nel campo della pediatria o che si è preventivamente avvalso di una consulenza in merito alle questioni cliniche, etiche e psicosociali in ambito pediatrico; e
- i) l'interesse del paziente prevale sempre sugli interessi della scienza e della società.

*Articolo 5***Sperimentazione clinica su adulti incapaci di dare validamente il proprio consenso informato**

Per le altre persone che non sono in grado di dare validamente il proprio consenso informato valgono tutti i pertinenti requisiti stabiliti per le persone in grado di dare tale consenso. Oltre a tali requisiti, la partecipazione a una sperimentazione clinica degli adulti incapaci che non hanno dato o hanno rifiutato il loro consenso informato prima che insorgesse l'incapacità è possibile solo a condizione che:

- a) è stato ottenuto il consenso informato del rappresentante legale; il consenso deve rappresentare la presunta volontà del soggetto e può essere ritirato in qualsiasi momento senza pregiudizio del soggetto;
- b) la persona che non è in grado di fornire validamente il proprio consenso informato, ha ricevuto informazioni commisurate alla sua capacità di comprendere la sperimentazione, i rischi e i benefici;
- c) lo sperimentatore o, eventualmente, lo sperimentatore principale tiene conto del desiderio esplicito di un soggetto sperimentale in grado di formarsi un'opinione propria e di valutare tali informazioni, di rifiutare la partecipazione o di ritirarsi dalla sperimentazione clinica in qualsiasi momento;
- d) non vengono dati incentivi o benefici finanziari ad eccezione degli indennizzi;
- e) la ricerca è essenziale per convalidare dati ottenuti in sperimentazioni cliniche su persone in grado di dare il loro consenso informato o ottenuti con altri metodi di ricerca e si ricollega direttamente ad uno stato clinico suscettibile di mettere a repentaglio la vita o debilitante di cui l'incapace soffre;
- f) le sperimentazioni cliniche sono state concepite in modo da ridurre al minimo il dolore, il disagio, la paura e gli altri rischi prevedibili in relazione alla malattia e alla fase dello sviluppo; sia la soglia del rischio che il grado di malessere devono essere definiti espressamente ed essere oggetto di continua verifica;
- g) il protocollo è stato approvato da un comitato etico competente nel campo della malattia in questione e per quanto riguarda il gruppo di pazienti interessato o previa consulenza in merito alle questioni cliniche, etiche e psicosociali nell'ambito della malattia in questione e del gruppo di pazienti interessato;
- h) gli interessi dei pazienti prevalgono sempre su quelli della scienza e della società; e
- i) vi sia motivo di ritenere che la somministrazione del medicinale da sperimentare rechi al paziente un beneficio superiore ai rischi o che non produca alcun rischio.



Articolo 6

Comitato etico

1. Ai fini dell'attuazione della sperimentazione clinica, gli Stati membri adottano le misure necessarie per costituire e rendere operativi i comitati etici.

2. Il comitato etico deve emettere un parere prima dell'inizio di qualsiasi sperimentazione clinica in merito alla quale è stato interpellato.

3. Il comitato etico formula un parere tenendo conto in particolare dei seguenti elementi:

- a) la pertinenza della sperimentazione clinica e della sua progettazione;
- b) il carattere soddisfacente della valutazione dei benefici e dei rischi prevedibili di cui all'articolo 3, paragrafo 2, lettera a) e la fondatezza delle conclusioni;
- c) il protocollo;
- d) l'idoneità dello sperimentatore e dei suoi collaboratori;
- e) il dossier per lo sperimentatore;
- f) la qualità delle strutture;
- g) l'adeguatezza e l'eshaustività delle informazioni scritte da comunicare e la procedura per giungere al consenso informato, nonché la giustificazione per la ricerca su persone che non sono in grado di dare il loro consenso informato per quanto riguarda le restrizioni specifiche stabilite all'articolo 3;
- h) le disposizioni previste in materia di risarcimento o indennizzo in caso di danni o di decesso imputabili alla sperimentazione clinica;
- i) le assicurazioni o indennità a copertura della responsabilità dello sperimentatore e dello sponsor;
- j) gli importi e le eventuali modalità di retribuzione o di risarcimento o indennizzo dei ricercatori e dei soggetti della sperimentazione e gli elementi pertinenti del contratto tra lo sponsor e il sito;
- k) le modalità di selezione dei soggetti.

4. Nonostante le disposizioni del presente articolo, uno Stato membro può decidere di incaricare l'autorità competente che ha designato a norma dell'articolo 9, di esaminare gli elementi di cui al paragrafo 3, lettere h), i) e j) del presente articolo e di esprimere un parere al riguardo.

Quando uno Stato membro si avvale di questa disposizione, ne informa la Commissione, gli altri Stati membri e l'Agenzia.

5. Il comitato etico dispone di un termine di 60 giorni a decorrere dalla data di ricevimento della domanda presentata nella forma prescritta, per comunicare al richiedente e all'autorità competente dello Stato membro interessato il proprio parere motivato.

6. Durante il periodo di esame della richiesta di parere, il comitato etico può inviare una sola richiesta di informazioni a complemento di quelle già fornite dal richiedente. Il termine previsto al paragrafo 5 è sospeso fino al ricevimento delle informazioni complementari.

7. Non è ammessa alcuna proroga del termine di 60 giorni di cui al paragrafo 5, fatte salve le sperimentazioni che comportino medicinali per la terapia genica e la terapia cellulare somatica, nonché tutti i medicinali che contengano organismi geneticamente modificati, nel cui caso è ammessa una proroga massima di 30 giorni. Per tali prodotti, il termine di 90 giorni può essere prorogato di altri 90 giorni in caso di consultazione di un gruppo o di un comitato, secondo le regole e le

▼B

procedure dello Stato membro interessato. Per la terapia cellulare xenogena non esiste alcun limite di durata dell'autorizzazione.

*Articolo 7***Parere unico**

Per le sperimentazioni cliniche pluricentriche limitate al territorio di un unico Stato membro, gli Stati membri stabiliscono una procedura secondo cui, a prescindere dal numero dei comitati etici, per lo Stato membro in questione è sufficiente ottenere un unico parere.

Per sperimentazioni cliniche pluricentriche condotte contemporaneamente in diversi Stati membri sono previsti pareri unici dei comitati etici di ciascuno degli Stati membri coinvolti nella sperimentazione in questione.

*Articolo 8***Indicazioni dettagliate**

La Commissione, in consultazione con gli Stati membri e le parti interessate, elabora e pubblica indicazioni dettagliate concernenti il modello e la documentazione necessaria per inoltrare una domanda allo scopo di ottenere il parere di un comitato etico, in particolare in merito alle informazioni da fornire ai soggetti della sperimentazione, nonché le opportune garanzie per la tutela dei dati personali.

*Articolo 9***Inizio di una sperimentazione clinica**

1. Gli Stati membri adottano le misure necessarie per consentire l'inizio di una sperimentazione clinica secondo la procedura di cui al presente articolo.

Lo sponsor può iniziare una sperimentazione clinica solo dopo aver ottenuto il parere favorevole del comitato etico e se le autorità competenti dello Stato membro interessato non gli abbiano comunicato obiezioni motivate. Le procedure relative all'emanazione di tali decisioni possono svolgersi in parallelo o meno, secondo le preferenze dello sponsor.

2. Prima dell'inizio di qualsiasi sperimentazione clinica lo sponsor è tenuto a presentare una domanda di autorizzazione nella forma prescritta all'autorità competente dello Stato membro nel quale intende svolgere la sperimentazione.

3. Se l'autorità competente dello Stato membro comunica allo sponsor di avere obiezioni motivate, lo sponsor ha una sola volta la possibilità di modificare il contenuto della domanda di cui al paragrafo 2, onde tenere in debita considerazione le obiezioni sollevate dall'autorità competente. Qualora lo sponsor non modifichi la domanda come indicato, questa è da considerare respinta e la sperimentazione non può avere inizio.

4. L'esame di una domanda di autorizzazione nella forma prescritta da parte dell'autorità competente di cui al paragrafo 2 deve concludersi quanto prima possibile e non può superare i 60 giorni. Gli Stati membri possono, nel loro ambito di competenza, stabilire un termine inferiore a 60 giorni se ciò corrisponde alla prassi in essi seguita. L'autorità competente può tuttavia comunicare allo sponsor prima della scadenza di detto termine di non avere obiezioni.

Non è ammessa un'ulteriore proroga del termine di cui al primo comma, fatte salve le sperimentazioni che comportino il ricorso ai medicinali elencati nel paragrafo 6 per i quali è ammessa una proroga massima di

▼B

30 giorni. Per tali prodotti, il termine di 90 giorni può essere prorogato di altri 90 giorni in caso di consultazione di un gruppo o di un comitato secondo le regole e le procedure dello Stato membro interessato. Per la terapia cellulare xenogenica non esiste alcun limite per la durata del termine di autorizzazione.

5. Tuttavia, fatto salvo il paragrafo 6, possono essere soggette ad autorizzazione scritta prima dell'inizio le sperimentazioni cliniche sui medicinali che non hanno un'autorizzazione di immissione in commercio ai sensi della direttiva 65/65/CEE e di cui alla parte A dell'allegato del regolamento (CEE) n. 2309/93, nonché sugli altri medicinali con caratteristiche particolari, quali i prodotti medicinali il cui ingrediente o ingredienti attivi siano un prodotto biologico di origine umana o animale o contengano componenti biologiche di origine umana o animale o la cui produzione richieda tali componenti.

6. Sono soggette ad autorizzazione scritta prima dell'inizio le sperimentazioni cliniche che comportino il ricorso a medicinali per la terapia genica, per la terapia cellulare somatica, compresa la terapia cellulare xenogenica, nonché a tutti i medicinali contenenti organismi geneticamente modificati. Non possono essere effettuate sperimentazioni di terapia genica che portino a modifiche dell'identità genetica del soggetto.

7. Tale autorizzazione è rilasciata fatta salva l'eventuale applicazione della direttiva 90/219/CEE del Consiglio, del 23 aprile 1990, sull'impiego confinato di microrganismi geneticamente modificati ⁽¹⁾, e della direttiva 90/220/CEE del Consiglio, del 23 aprile 1990, sull'emissione deliberata nell'ambiente di organismi geneticamente modificati ⁽²⁾.

8. La Commissione, in consultazione con gli Stati membri, elabora e pubblica indicazioni dettagliate concernenti:

- a) il modello e il contenuto della domanda di cui al paragrafo 2, nonché la documentazione da presentare a sostegno della domanda circa la qualità e la fabbricazione del medicinale in fase di sperimentazione, le prove tossicologiche e farmacologiche, il protocollo e le informazioni di carattere clinico sul medicinale stesso, incluso il dossier per lo sperimentatore;
- b) il modello e il contenuto della proposta di modifica di cui all'articolo 10, lettera a) relativa alle modifiche sostanziali apportate al protocollo;
- c) la dichiarazione di cessazione della sperimentazione.

Articolo 10

Esecuzione di una sperimentazione clinica

L'esecuzione di una sperimentazione clinica può essere modificata con le modalità seguenti:

- a) a sperimentazione iniziata, lo sponsor può apportare modifiche al protocollo. Qualora tali modifiche siano sostanziali e tali da incidere sulla sicurezza dei soggetti della sperimentazione o modificare l'interpretazione della documentazione scientifica a sostegno dello svolgimento della sperimentazione, oppure siano significative da qualsiasi altro punto di vista, lo sponsor notifica alle autorità competenti dello o degli Stati membri interessati i motivi e il contenuto delle modifiche e ne informa il comitato etico o rispettivamente i comitati etici competenti a norma degli articoli 6 e 9.

In base agli elementi di cui all'articolo 6, paragrafo 3 e a norma dell'articolo 7, il comitato etico emette un parere entro 35 giorni a

⁽¹⁾ GU L 117 dell'8.5.1990, pag. 1. Direttiva modificata da ultimo dalla direttiva 98/81/CE (GU L 330 del 5.12.1998, pag. 13).

⁽²⁾ GU L 117 dell'8.5.1990, pag. 15. Direttiva modificata da ultimo dalla direttiva 97/35/CE della Commissione (GU L 169 del 27.6.1997, pag. 72).

▼B

decorrenza dalla data di ricevimento della proposta di modifica nella forma prescritta. In caso di parere negativo lo sponsor non può procedere alla modifica del protocollo.

Se il comitato si esprime favorevolmente e le autorità competenti degli Stati membri non hanno sollevato obiezioni motivate avverso tali modifiche sostanziali, lo sponsor può svolgere la sperimentazione in base al protocollo modificato. In caso contrario lo sponsor tiene conto delle obiezioni sollevate e adatta di conseguenza le modifiche del protocollo, oppure ritira la sua proposta di modifica;

- b) fatta salva la lettera a) e secondo le circostanze, in particolare in caso di manifestazione di fatti nuovi relativi allo svolgimento della sperimentazione o dello sviluppo del medicinale in fase di sperimentazione, allorché questi fatti nuovi siano tali da compromettere la sicurezza dei soggetti della sperimentazione, lo sponsor e lo sperimentatore adottano le opportune misure urgenti di sicurezza per proteggere i soggetti della sperimentazione da un pericolo immediato. Lo sponsor informa immediatamente le autorità competenti di tali fatti nuovi e delle misure adottate e si assicura che contemporaneamente il comitato etico sia informato;
- c) entro 90 giorni dal termine della sperimentazione clinica lo sponsor comunica alle autorità competenti dello o degli Stati membri interessati e al comitato etico la cessazione della sperimentazione. In caso di cessazione anticipata, tale termine è ridotto a 15 giorni e lo sponsor è tenuto a comunicarne chiaramente i motivi.

*Articolo 11***Scambio di informazioni**

1. Gli Stati membri nel cui territorio ha luogo la sperimentazione clinica inseriscono in una banca dati europea, accessibile esclusivamente alle autorità competenti degli Stati membri, all'Agenzia e alla Commissione:

- a) i dati ricavati dalla domanda di autorizzazione di cui all'articolo 9, paragrafo 2;
- b) le eventuali modifiche ad essa apportate a norma dell'articolo 9, paragrafo 3;
- c) le eventuali modifiche apportate al protocollo a norma dell'articolo 10, lettera a);
- d) il parere favorevole del comitato etico;
- e) la dichiarazione di cessazione della sperimentazione;
- f) l'indicazione delle ispezioni effettuate sulla conformità alla buona pratica clinica.

2. Su richiesta motivata di uno Stato membro, dell'Agenzia o della Commissione, l'autorità competente alla quale è stata presentata la domanda di autorizzazione fornisce qualsiasi informazione supplementare sulla sperimentazione in questione, oltre a quelle già inserite nella banca dati europea.

3. La Commissione, in consultazione con gli Stati membri, elabora e pubblica indicazioni dettagliate sui dati da inserire in questa banca dati europea, il cui funzionamento è assicurato dalla Commissione stessa con la partecipazione dell'Agenzia nonché i metodi per lo scambio elettronico dei dati. Tali indicazioni dettagliate sono elaborate in modo da salvaguardare la riservatezza dei dati.

▼M1

4. In deroga al paragrafo 1, l'Agenzia rende pubblica parte delle informazioni sulle sperimentazioni cliniche pediatriche inserite nella banca dati europea conformemente alle disposizioni del regolamento

▼M1

(CE) n. 1901/2006 del Parlamento europeo e del Consiglio ⁽¹⁾, del 12 dicembre 2006.

▼B*Articolo 12***Sospensione della sperimentazione o infrazioni**

1. Qualora uno Stato membro abbia ragioni obiettive di ritenere che siano venute a mancare le condizioni della domanda di autorizzazione di cui all'articolo 9, paragrafo 2 o qualora sia in possesso di informazioni che possono sollevare dubbi sul piano scientifico o della sicurezza della sperimentazione clinica, esso può sospendere o vietare la sperimentazione e ne informa lo sponsor.

Prima di adottare le proprie decisioni, lo Stato membro chiede il parere dello sponsor e/o dello sperimentatore, tranne in caso di pericolo immediato. Tale parere deve essere espresso entro un termine di una settimana.

In tal caso l'autorità competente interessata informa immediatamente le altre autorità competenti, il comitato etico interessato, l'Agenzia e la Commissione della decisione di sospensione o di divieto e dei relativi motivi.

2. Un'autorità competente, qualora abbia ragioni obiettive di ritenere che lo sponsor o lo sperimentatore o chiunque altro intervenga nella sperimentazione non ottemperino più agli obblighi loro prescritti, li informa immediatamente esponendo loro il piano d'azione che essi sono tenuti a mettere in atto per rimediare a tali circostanze. L'autorità competente interessata informa immediatamente il comitato etico, le altre autorità competenti e la Commissione di tale piano d'azione.

*Articolo 13***Fabbricazione e importazione di medicinali in fase di sperimentazione****▼M2**

1. Gli Stati membri adottano tutte le misure necessarie affinché la fabbricazione e l'importazione di medicinali sottoposti a sperimentazione siano assoggettate al possesso di un'autorizzazione.

La Commissione stabilisce i requisiti minimi che il richiedente e, del pari, in seguito il titolare, dovranno soddisfare al fine di ottenere l'autorizzazione.

Tali misure, intese a modificare elementi non essenziali della presente direttiva completandola, sono adottate secondo la procedura di regolamentazione con controllo di cui all'articolo 21, paragrafo 3.

▼B

2. Gli Stati membri adottano tutte le opportune disposizioni affinché il titolare dell'autorizzazione di cui al paragrafo 1 disponga in maniera permanente e continua di almeno una persona qualificata, responsabile in particolare dell'adempimento degli obblighi specificati nel paragrafo 3 del presente articolo, che possenga i requisiti di cui all'articolo 23 della seconda direttiva 75/319/CEE del Consiglio, del 20 maggio 1975, concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative relative alle specialità medicinali ⁽²⁾.

3. Gli Stati membri adottano tutte le opportune disposizioni affinché la persona qualificata di cui all'articolo 21 della direttiva 75/319/CEE, fermi restando i suoi rapporti con il fabbricante o l'importatore, abbia,

⁽¹⁾ GU L 378 del 27.12.2006, pag. 1.

⁽²⁾ GU L 147 del 9.6.1975, pag. 13. Direttiva modificata da ultimo dalla direttiva 93/39/CE del Consiglio (GU L 214 del 24.8.1993, pag. 22).

▼B

nell'ambito delle procedure di cui all'articolo 25 della suddetta direttiva, la responsabilità di vigilare affinché:

- a) nel caso di medicinali in fase di sperimentazione fabbricati nello Stato membro interessato, ogni lotto di medicinali sia stato prodotto e controllato secondo i requisiti della direttiva 91/356/CEE della Commissione, del 13 giugno 1991, che stabilisce i principi e le direttrici sulle buone prassi di fabbricazione dei medicinali per uso umano ⁽¹⁾, il fascicolo di specifica del prodotto e l'informazione notificata a norma dell'articolo 9, paragrafo 2 della presente direttiva;
- b) nel caso di medicinali in fase di sperimentazione fabbricati in un paese terzo, ogni lotto di fabbricazione sia stato prodotto e controllato secondo norme di buona pratica di fabbricazione almeno equivalenti a quelle di cui alla direttiva 91/356/CEE della Commissione, conformemente al fascicolo di specifica del prodotto e ogni lotto di fabbricazione sia stato controllato secondo l'informazione notificata a norma dell'articolo 9, paragrafo 2 della presente direttiva;
- c) nel caso di un medicinale in fase di sperimentazione che sia un medicinale di raffronto proveniente da paesi terzi e dotato di autorizzazione di immissione in commercio, quando non può essere ottenuta la documentazione che certifica che ogni lotto di fabbricazione è stato prodotto secondo norme di buona pratica di fabbricazione almeno equivalenti a quelle succitate, ogni lotto di fabbricazione sia stato oggetto di tutte le analisi, sperimentazioni o verifiche pertinenti e necessarie per confermare la sua qualità secondo l'informazione notificata trasmessa a norma dell'articolo 9, paragrafo 2 della presente direttiva.

Le indicazioni dettagliate concernenti gli elementi di cui tener conto nella valutazione dei prodotti ai fini del rilascio dei lotti nella Comunità sono elaborate secondo le linee guida di buona pratica di fabbricazione, in particolare il loro allegato 13. Tali indicazioni saranno adottate secondo la procedura di cui all'articolo 21, paragrafo 2 della presente direttiva e pubblicate a norma dell'articolo 19 bis della direttiva 75/319/CEE.

Se le disposizioni di cui alle lettere a), b) o c) sono rispettate, i medicinali sottoposti a sperimentazione sono dispensati da ulteriori controlli quando sono importati in un altro Stato membro corredati dei certificati di rilascio dei lotti firmati dalla persona qualificata.

4. In tutti i casi, la persona qualificata deve attestare in un registro o in un documento equivalente che ogni lotto di fabbricazione è conforme alle disposizioni del presente articolo. Il registro o documento equivalente deve essere aggiornato via via che le operazioni sono effettuate e restare a disposizione degli agenti designati dall'autorità competente per un periodo specificato dalle disposizioni degli Stati membri interessati. Tale periodo non sarà comunque inferiore a 5 anni.

5. Una persona che, alla data di messa in applicazione della presente direttiva, eserciti nello Stato membro in cui si trova le attività della persona qualificata di cui all'articolo 21 della direttiva 75/319/CEE, per quanto riguarda i medicinali in fase di sperimentazione, pur non avendo i requisiti di cui agli articoli 23 e 24 della stessa, è autorizzata a continuare ad esercitare tali attività nello Stato membro in questione.

Articolo 14

Etichettatura

Le indicazioni, da riportare almeno nella o nelle lingue ufficiali dello Stato membro, sull'imballaggio esterno dei medicinali da sottoporre a sperimentazione oppure, in mancanza di un imballaggio esterno, sul condizionamento primario, sono pubblicate dalla Commissione nella

⁽¹⁾ GU L 193 del 17.7.1991, pag. 30.

▼B

Guida alla buona prassi di fabbricazione dei medicinali da sottoporre a sperimentazione che deve essere adottata a norma dell'articolo 19 bis della direttiva 75/319/CEE.

Inoltre, tale guida stabilisce disposizioni adeguate relative all'etichettatura dei medicinali per la ricerca destinati alle sperimentazioni cliniche con le seguenti caratteristiche:

- la progettazione della sperimentazione non richiede una particolare fabbricazione o confezione,
- la sperimentazione è effettuata con medicinali autorizzati, nello Stato membro interessato dallo studio, all'immissione sul mercato ai sensi della direttiva 65/65/CEE e fabbricati o importati ai sensi delle disposizioni della direttiva 75/319/CEE,
- i soggetti che partecipano alla sperimentazione hanno le stesse caratteristiche di quelli contemplati dalle indicazioni di cui all'autorizzazione sopraccitata.

*Articolo 15***Verifica dell'osservanza delle norme di buona pratica clinica e di fabbricazione dei medicinali in fase di sperimentazione**

1. Per verificare l'osservanza delle norme di buona pratica clinica e di buona prassi di fabbricazione, gli Stati membri designano ispettori incaricati di ispezionare i luoghi interessati da una sperimentazione clinica e, in particolare, il sito o i siti in cui si effettua la sperimentazione, lo stabilimento di fabbricazione del medicinale in fase di sperimentazione, tutti i laboratori di analisi utilizzati nel corso della sperimentazione e/o i locali dello sponsor.

Le ispezioni sono effettuate dall'autorità competente dello Stato membro interessato, che informa l'Agenzia; esse sono svolte a nome della Comunità e i risultati vengono riconosciuti da tutti gli altri Stati membri. Il coordinamento di tali ispezioni incombe all'Agenzia, nell'ambito delle sue competenze previste dal regolamento (CEE) n. 2309/93. Al riguardo uno Stato membro può chiedere assistenza ad un altro Stato membro.

2. Al termine dell'ispezione viene elaborata una relazione. Tale relazione deve essere tenuta a disposizione dello sponsor salvaguardandone gli aspetti confidenziali. Essa può essere messa a disposizione degli altri Stati membri, del comitato etico e dell'Agenzia su richiesta motivata.

3. La Commissione può, su richiesta dell'Agenzia nell'ambito delle sue competenze previste dal regolamento (CEE) n. 2309/93, o di uno Stato membro interessato, previa consultazione degli Stati membri interessati, richiedere una nuova ispezione, qualora a seguito della verifica dell'osservanza delle disposizioni della presente direttiva risultino differenze tra Stati membri.

4. Salvo quanto previsto da eventuali accordi stipulati tra la Comunità e paesi terzi, la Commissione, su richiesta motivata di uno Stato membro o di propria iniziativa, o uno Stato membro possono proporre l'ispezione di un sito di sperimentazione e/o della sede dello sponsor e/o del fabbricante stabiliti in un paese terzo. Tale ispezione viene effettuata da ispettori della Comunità adeguatamente qualificati.

5. Le indicazioni dettagliate sulla documentazione relativa alla sperimentazione clinica, che costituisce il fascicolo permanente della sperimentazione, sull'archiviazione, sull'idoneità degli ispettori e sulle procedure di ispezione necessarie per verificare la conformità della sperimentazione clinica in questione alle disposizioni della presente direttiva sono adottate e rivedute secondo la procedura di cui all'articolo 21, paragrafo 2.



Articolo 16

Notificazione di eventi avversi

1. Lo sperimentatore notifica immediatamente lo sponsor di qualsiasi evento avverso serio, ad eccezione di quelli identificati nel protocollo o nel dossier per lo sperimentatore come non soggetti ad obbligo di notificazione immediata. Alla notificazione immediata seguono dettagliate relazioni scritte. In tale notificazione, come nelle relazioni successive i soggetti della sperimentazione sono identificati tramite un codice.
2. Gli eventi avversi e/o i risultati di analisi anomali che il protocollo reputa essenziali ai fini della sicurezza sono notificati allo sponsor in conformità degli obblighi di segnalazione e nei tempi fissati nel protocollo.
3. In caso di decesso notificato di un soggetto, lo sperimentatore comunica allo sponsor e al comitato etico ogni informazione aggiuntiva richiesta.
4. Lo sponsor conserva i registri dettagliati di tutti gli eventi avversi notificatigli dal/dagli sperimentatori. Tali registri sono consegnati agli Stati membri sul cui territorio si svolge la sperimentazione clinica, a loro richiesta.

Articolo 17

Notificazione delle reazioni avverse serie

1.
 - a) Lo sponsor garantisce che tutte le informazioni pertinenti relative a sospetti di reazioni avverse serie inattese, che abbiano avuto esito letale per il soggetto della sperimentazione o siano potenzialmente letali, vengano registrate e notificate al più presto alle autorità competenti di tutti gli Stati membri interessati, nonché al comitato etico, e comunque entro 7 giorni da quando lo sponsor è venuto a conoscenza del caso, e che informazioni pertinenti sulle conseguenze siano comunicate entro 8 giorni dalla prima segnalazione.
 - b) Tutti i sospetti di altre reazioni avverse serie inattese sono notificati alle autorità competenti interessate e al comitato etico interessato, al più presto e comunque entro 15 giorni dal giorno in cui lo sponsor ne è venuto a conoscenza per la prima volta.
 - c) Ogni Stato membro si assicura che tutti i sospetti di reazioni avverse serie inattese di un medicinale in fase di sperimentazione portati a sua conoscenza siano registrati.
 - d) Lo sponsor informa anche gli altri sperimentatori.
2. Una volta all'anno per tutta la durata della sperimentazione clinica, lo sponsor fornisce agli Stati membri sul cui territorio essa si svolge e al comitato etico un elenco di tutti i sospetti di reazioni avverse serie inattese osservati nel corso dell'intero periodo ed una relazione sulla sicurezza delle persone sottoposte alla sperimentazione clinica.
3.
 - a) Ciascuno Stato membro provvede a che tutti i sospetti di reazioni avverse serie inattese di cui lo Stato è venuto a conoscenza vengano immediatamente inseriti in una banca dati europea alla quale, a norma dell'articolo 11, paragrafo 1, hanno accesso esclusivamente le autorità competenti degli Stati membri, l'Agenzia e la Commissione.
 - b) L'Agenzia mette a disposizione delle autorità competenti degli Stati membri l'informazione notificata dallo sponsor.

▼B*Articolo 18***Indicazioni relative alle relazioni**

La Commissione, in consultazione con l'Agenzia, con gli Stati membri e con le parti interessate, elabora e pubblica indicazioni dettagliate sulla raccolta, sulla verifica e sulla presentazione delle relazioni sugli eventi avversi o reazioni avverse, nonché sulle modalità di decodificazione riguardo alle reazioni avverse serie inattese.

*Articolo 19***Disposizioni generali**

La presente direttiva lascia impregiudicata la responsabilità civile e penale dello sponsor o dello sperimentatore. A tal fine, lo sponsor, o un suo rappresentante legale, deve essere stabilito nella Comunità.

I medicinali sperimentali ed eventualmente i dispositivi usati per somministrarli sono forniti gratuitamente dallo sponsor, a meno che gli Stati membri abbiano stabilito condizioni precise applicabili in casi eccezionali.

Gli Stati membri informano la Commissione delle condizioni eventualmente stabilite.

▼M2*Articolo 20*

La Commissione adegua la presente direttiva al progresso scientifico e tecnico.

Tali misure intese a modificare elementi non essenziali della presente direttiva sono adottate secondo la procedura di regolamentazione con controllo di cui all'articolo 21, paragrafo 3.

Articolo 21

1. La Commissione è assistita dal comitato permanente per i medicinali per uso umano di cui all'articolo 121, paragrafo 1, della direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 6 novembre 2001, recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano ⁽¹⁾.

2. Nei casi in cui è fatto riferimento al presente paragrafo, si applicano gli articoli 5 e 7 della decisione 1999/468/CE, tenendo conto delle disposizioni dell'articolo 8 della stessa.

I termini stabiliti all'articolo 5, paragrafo 6, della decisione 1999/468/CE sono fissati a tre mesi.

3. Nei casi in cui è fatto riferimento al presente paragrafo, si applicano l'articolo 5 *bis*, paragrafi da 1 a 4, e l'articolo 7 della decisione 1999/468/CE, tenendo conto delle disposizioni dell'articolo 8 della stessa.

▼B*Articolo 22***Attuazione**

1. Gli Stati membri adottano e pubblicano le disposizioni legislative, regolamentari e amministrative necessarie per conformarsi alla presente

⁽¹⁾ GU L 311 del 28.11.2001, pag. 67.

▼B

direttiva anteriormente al 1° maggio 2003. Essi ne informano immediatamente la Commissione.

Essi applicano tali disposizioni al più tardi a decorrere dal 1° maggio 2004.

Quando gli Stati membri adottano tali disposizioni, queste contengono un riferimento alla presente direttiva o sono corredate di un siffatto riferimento all'atto della pubblicazione ufficiale. Le modalità di tale riferimento sono adottate dagli Stati membri.

2. Gli Stati membri comunicano alla Commissione il testo delle disposizioni di diritto interno che adottano nel settore disciplinato dalla presente direttiva.

*Articolo 23***Entrata in vigore**

La presente direttiva entra in vigore il giorno della pubblicazione nella *Gazzetta ufficiale delle Comunità europee*.

*Articolo 24***Destinatari**

Gli Stati membri sono destinatari della presente direttiva.



Istituto Superiore di Sanità

Rapporto ISS COVID-19 • n. 3/2021

Aspetti di etica nella sperimentazione di vaccini anti-COVID-19

Gruppo di lavoro ISS Bioetica COVID-19

Versione del 18 febbraio 2021

Aspetti di etica nella sperimentazione di vaccini anti-COVID-19

Versione del 18 febbraio 2021

Gruppo di lavoro ISS Bioetica COVID-19

Coordinatore del Gruppo: Carlo Petrini (Direttore Unità di Bioetica e Presidente Comitato Etico, Istituto Superiore di Sanità, Roma).

Componenti del Gruppo con affiliazione: Franca BENINI (*Centro regionale Veneto di Terapia del dolore e Cure palliative pediatriche, Università di Padova*); Luigi BERTINATO (*Segreteria Scientifica della Presidenza, Istituto Superiore di Sanità, Roma*); Ferdinando CANCELLI (*Fondazione F.A.R.O. Torino*); Aurelio FILIPPINI (*Ordine delle Professioni infermieristiche, Varese*); Giovanna FLORIDIA, Sabina GAINOTTI, Luciana RIVA (*Unità di Bioetica, Istituto Superiore di Sanità, Roma*); Alberto GAMBINO (*Università Europea di Roma*); Ignazio GRATAGLIANO (*SIMG e Università degli Studi di Bari*); Donato GRECO (*già Direttore Laboratorio ISS, Roma e Direttore Generale della Prevenzione Ministero della Salute*); Gualberto GUSSONI (*Direttore Scientifico FADOI, Roma*); Chiara MANNELLI (*Istituto di Candiolo, FPO-IRCCS, Candiolo, TO*); Assunta MORRESI (*Università degli Studi di Perugia*); Pierantonio MUZZETTO (*Università di Parma, OMCEO Parma, Consulta Deontologia Nazionale FNOMCeO*); Federico NICOLI (*Università degli Studi dell'Insubria, Varese e Domus Salutis, Brescia*); Francesca PIERGENTILI (*Ateneo Pontificio Regina Apostolorum, Roma*); Giorgio RESTA (*Università degli Studi Roma Tre*); Valeria SALA (*Università Europea di Roma*); Claudio SARTEA (*Università di Roma Tor Vergata*)

Autori del presente documento

Carlo PETRINI (1, 2), Sabina GAINOTTI (1, 2), Stefania BELLINO (3), Maria Francesca COMETA (4), Carlo D'APRILE (2), Martina DI MARIO (4), Giovanna FLORIDIA (1, 2), Ignazio GRATAGLIANO (1), Donato GRECO (1), Chiara MANNELLI (1), Assunta MORRESI (1), Federico NICOLI (1), Roberto NISINI (3), Francesca PIERGENTILI (1), Alessandro ROSSI (5), Claudio SARTEA (1).

Revisori del presente documento

Franca BENINI (1), Ferdinando CANCELLI (1), Aurelio FILIPPINI (1), Gualberto GUSSONI (1), Pierantonio MUZZETTO (1)

(1) Gruppo di Lavoro ISS Bioetica COVID-19;

(2) Unità di Bioetica, ISS;

(3) Dipartimento Malattie Infettive, ISS;

(4) Centro nazionale ricerca e valutazione preclinica e clinica dei farmaci, ISS;

(5) Società Italiana di Medicina Generale (SIMG).

Istituto Superiore di Sanità

Aspetti di etica nella sperimentazione di vaccini anti-COVID-19. Versione del 18 febbraio 2021.

Gruppo di lavoro ISS Bioetica COVID-19

2021, iv, 38 p. Rapporti ISS COVID-19 n.3/2021

La pandemia provocata dal nuovo virus SARS-CoV-2 spinge a sperimentare e approvare nuovi vaccini in tempi brevi. Il rapporto enuclea i criteri di etica che devono essere rispettati in tale contesto. Sono descritti gli aspetti scientifici e metodologici alla base della sperimentazione di vaccini, gli aspetti regolatori, le procedure adottate per ridurre i tempi necessari per concedere le autorizzazioni. Si evidenziano la necessità di non derogare al rigore nella metodologia e i requisiti di etica che devono essere sempre garantiti, anche in condizioni di emergenza.

Istituto Superiore di Sanità

Ethical aspects in the testing of anti-COVID-19 vaccines. Version of February 18, 2021.

ISS Bioethics COVID-19 Working Group

2021, iv, 38 p. Rapporti ISS COVID-19 n. 3/2021 (in Italian)

The pandemic caused by the new SARS-CoV-2 virus is driving the need to test and approve new vaccines quickly. The report enucleates the ethical criteria that must be respected in this context. It describes the scientific and methodological aspects underlying the experimentation of vaccines, the regulatory aspects, the procedures adopted to reduce the time needed to grant authorizations. It highlights the need to not deviate from the rigor of the methodology and the ethical requirements that must always be guaranteed, even in emergency conditions.

Un ringraziamento particolare, per l'intenso e accurato lavoro, a: Dott.ssa Sabina Gainotti, per la redazione del testo; Dott.ssa Cristina Morciano e alla Dott.ssa Elena Toschi, del Servizio di Coordinamento e Supporto alla Ricerca (ISS), per i preziosi suggerimenti dati; Dott. Carlo D'Aprile, per l'adeguamento della forma editoriale e grafica.

Per informazioni su questo documento scrivere a: carlo.petrini@iss.it

Citare questo documento come segue:

Gruppo di lavoro ISS Bioetica COVID-19. *Aspetti di etica nella sperimentazione di vaccini anti-COVID-19. Versione del 18 febbraio 2021.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2021. (Rapporto ISS COVID-19 n. 3/2021).

La responsabilità dei dati scientifici e tecnici è dei singoli autori, che dichiarano di non avere conflitti di interesse.

Redazione e grafica a cura del Servizio Comunicazione Scientifica (Sandra Salinetti e Paola De Castro)

© Istituto Superiore di Sanità 2021
viale Regina Elena, 299 -00161 Roma



Indice

Prefazione.....	iii
Introduzione.....	1
1. Sperimentazione dei candidati vaccini anti-COVID-19.....	3
1.1. La sperimentazione in ambito vaccinale.....	3
1.2. Peculiarità delle sperimentazioni di vaccini anti-COVID 19.....	5
1.3. Valutazione di sicurezza ed efficacia: dalla sperimentazione pre-clinica alla sperimentazione clinica dei candidati vaccini.....	7
1.4. Valutazione di sicurezza ed efficacia: sperimentazioni cliniche.....	9
1.4.1. Popolazioni Target.....	9
1.4.2. Esiti o <i>Endpoint</i>	10
1.4.3. Durata del follow-up e monitoraggio degli eventi avversi.....	11
2. Aspetti giuridici e regolatori.....	13
2.1. Scenario tecnico in contesto emergenziale: armonizzazione e collaborazione internazionale.....	13
2.1.1. Collaborazione tra Agenzie regolatorie e il ruolo di ICMRA.....	13
2.1.2. Procedure adottate in Europa.....	13
2.1.3. Procedure adottate negli USA.....	16
2.1.4. Procedure adottate dalla World Health Organization.....	17
2.1.5. Procedure adottate in Italia.....	17
3. Criteri di etica per la sperimentazione di vaccini anti-COVID-19.....	19
3.1. Cenni ai criteri generali di etica della sperimentazione.....	19
3.2. Etica della ricerca in emergenza e vaccini COVID-19.....	21
3.3. Sperimentazione dei vaccini anti-COVID-19 e uso del placebo.....	21
3.3.1. Prosecuzione degli studi in corso.....	22
3.3.2. Progettazione dei nuovi studi.....	24
3.4. Partecipazione dei volontari e consenso informato.....	24
3.5. Challenge studies.....	25
4. Punti in evidenza.....	30
4.1. Progettazione, valutazione e conduzione dello studio.....	30
4.2. Rischi e potenziali benefici.....	30
4.3. Uso del placebo.....	30
4.4. Fattibilità.....	31
4.5. Selezione dei partecipanti.....	31
4.6. Informazione e consenso.....	31
4.7. Incentivi, benefici finanziari e costi.....	32
4.8. Impatto sulla comunità.....	32
4.9. Possibilità di generalizzare dati e risultati.....	32
4.10. Diffusione di dati e risultati.....	32
4.11. Impatto economico.....	32
Bibliografia.....	33

Prefazione

In una lettera del 14 maggio 1796 Edward Jenner racconta i suoi esperimenti di vaccinazione, iniziati nel 1749. In una sequenza di sperimentazioni, durante l'intera seconda metà del secolo, egli iniettò siero proveniente da pustole di pazienti affetti da vaiolo umano e sieri da vaiolo bovino in varie persone, tra cui suo figlio di otto anni di età Edward jr, altri bambini e alcuni servitori. Edward jr. mostrò segni di ritardo nello sviluppo mentale, crebbe malaticcio e morì ventunenne. Nel 1798 Jenner pubblicò "An Inquiry into the Causes and the Effects of the *Variole vaccinae*, a Disease known by the Name of Cow Pox". La teoria di Jenner fu dapprima oggetto di scherno, ma dopo due anni era già ampiamente accettata.*

Tuttavia, nessuno fece osservazioni a proposito del coinvolgimento di persone vulnerabili. Gli esperimenti di Jenner inaugurarono l'epoca dei vaccini e segnarono una svolta epocale nella storia della medicina. Oggi gli esperimenti di Jenner sarebbero inammissibili. Dobbiamo, allora, rimpiangere i tempi in cui l'assenza di regole concedeva libertà per qualsiasi atto medico? L'etica ha imposto una corazza alla ricerca scientifica? Certamente no: occorrono criteri di etica e rigore scientifico. La sperimentazione con esseri umani, infatti, può essere lesiva dei diritti e dei valori della persona: due secoli dopo Jenner, Jean Bernard, Presidente del *Comité Consultatif National d'Éthique pour les Sciences de la Vie et de la Santé* francese, scriveva che "la ricerca sulla persona è moralmente necessaria e necessariamente immorale".

Il ricercatore e il medico sicuri della loro scienza sono ridicoli quanto il Dottor Purgon che, ne "Il malato immaginario", Molière descrive come "un medico dalla testa ai piedi, un uomo che ha fiducia nelle sue norme più che in qualsiasi dimostrazione matematica e che giudicherebbe un delitto il volerle verificare. Egli non vede niente di oscuro nella medicina, niente che si possa mettere in dubbio, niente di difficile".

La pandemia di COVID-19 ha reso urgente la necessità di disporre di vaccini, oltre che di terapie, efficaci. Il tema dei vaccini è molto vasto e impegnativo: include la ricerca, la produzione, la distribuzione, l'inquadramento in programmazioni complete per affrontare la situazione sanitaria.

Nel presente rapporto il Gruppo di Lavoro dell'Istituto Superiore di Sanità "Bioetica COVID-19" non affronta l'intero panorama delle problematiche di etica che riguardano i vaccini (dalla ricerca, alla produzione, alla distribuzione, all'allocazione e alla programmazione di sanità pubblica), bensì approfondisce soltanto gli aspetti di etica riguardanti specificamente la sperimentazione clinica. In un contesto in cui si preme per concludere le sperimentazioni con la massima celerità possibile, occorre evitare ritardi nelle procedure autorizzative, ma è doveroso anche non cedere sul rigore nella metodologia scientifica: è importante arrivare presto, ma è ancor più importante arrivare bene.

Sotto la pressione della pandemia, per le sperimentazioni di vaccini anti-COVID-19 si sono adottate procedure impensabili fino a poco tempo prima (es. velocizzazione dei tempi nelle procedure regolatorie) e previste pratiche del tutto eccezionali nell'ambito della sperimentazione umana (es. "challenge studies", con

* La "variolizzazione" non fu, però, invenzione di Edward Jenner: era già praticata da secoli. Nel XVI secolo era largamente in uso in Cina. Nel 1661 essa fu determinante nella storia della dinastia Qing. Il vaiolo, ampiamente diffuso nella popolazione Manchu, causò la morte dell'imperatore Fu-lin. Suo figlio K'ang Hsi contrasse il vaiolo nell'infanzia e sopravvisse. Ciò lo rese preferito rispetto ai fratelli, i quali, non avendo contratto la malattia, erano più vulnerabili. Per questo motivo K'ang Hsi divenne imperatore. Assunto il potere, organizzò una campagna di variolizzazione in tutte le sue truppe, e fece sottoporre alla pratica anche suo figlio. La variolizzazione fu praticata per secoli in varie parti del mondo, e specialmente in Turchia. Lady Mary Worley Montague, moglie dell'ambasciatore inglese nel Paese, promosse la pratica in Inghilterra. I suoi sforzi indussero la famiglia reale a sottoporsi alla pratica e ad effettuare il cosiddetto "Newgate experiment" che coinvolse sei prigionieri di Newgate. Tra il 1721, anno del "Newgate experiment", e il 1738, i medici inglesi sottoposero 897 persone a variolizzazione.

deliberata infezione dei volontari sani partecipanti). Tali innovazioni lasceranno un segno nelle modalità di esecuzione delle sperimentazioni anche dopo l'emergenza. Quanto presentato e discusso nel presente Rapporto, dunque, ha una valenza, soprattutto sotto il profilo etico, che va oltre la pandemia al momento in atto, e non si limita a riflettere sui vaccini attualmente in studio o da poco validati.

Il Gruppo di Lavoro include esperti, interni e esterni all'ISS, che coprono molteplici aree disciplinari, oltre la bioetica: sanità pubblica, epidemiologia, medicina clinica, giurisprudenza, biodiritto, scienze infermieristiche, filosofia, pediatria, cure palliative, e altre. Grazie alla molteplicità di competenze, il Gruppo di Lavoro "Bioetica COVID-19" ha prodotto documenti su varie tematiche di etica poste dalla pandemia.

Per approfondire gli aspetti di etica riguardanti la sperimentazione clinica di vaccini anti-COVID-19, il Gruppo di Lavoro si è avvalso della collaborazione di esperti di varie strutture dell'ISS: il Centro Nazionale per la Ricerca e la Valutazione Preclinica e Clinica dei Farmaci, il Dipartimento di Malattie Infettive, il Servizio di Coordinamento e Supporto alla Ricerca.

L'auspicio è che il Rapporto sia di aiuto a chi programma, valuta, esegue o partecipa a sperimentazioni di vaccini anti-COVID-19.

Si è, però, adottato uno stile semi-divulgativo, con lo scopo e la speranza di offrire anche ai cittadini un testo accessibile per approfondire la tematica.

Carlo Petri

*Coordinatore del Gruppo di Lavoro Bioetica COVID-19
Direttore dell'Unità di Bioetica e Presidente del Comitato Etico
Istituto Superiore di Sanità*

Introduzione

Nell'ambito della pandemia di COVID-19, la centralità, sempre più preponderante, assunta dalla ricerca di un vaccino affonda le radici nell'opinione, ampiamente condivisa dal mondo scientifico, che tale aspetto rappresenti un passaggio necessario e indispensabile per il contenimento del virus nel minor tempo possibile, con tutti i benefici sanitari, economici e sociali ad esso associati. Tale consapevolezza ha comprensibilmente generato una pressione, a livello globale, volta all'accelerazione della ricerca e delle sperimentazioni per il vaccino, sollevando implicazioni scientifiche ed etiche urgenti e rilevanti.

I criteri basilari dell'etica della sperimentazione clinica riguardano in particolare il valore e la validità scientifica, il bilanciamento tra rischi e benefici, il rispetto delle persone, il primato del bene della persona rispetto agli interessi di avanzamento delle conoscenze, il rispetto del consenso, l'equa selezione dei partecipanti, la revisione indipendente.

Oltre alle problematiche che caratterizzano ogni sperimentazione, le sperimentazioni sui vaccini ne presentano di ulteriori, derivanti, per esempio, dallo scopo preventivo, e non strettamente terapeutico, del prodotto in studio.

La pandemia di COVID-19, a sua volta, presenta ulteriori peculiarità rispetto ad altre situazioni, derivanti in particolare dall'attesa, nel mondo intero, di avere il più presto possibile la disponibilità di un vaccino efficace: nell'epoca della "Vaccine hesitancy", ora vi sono grandi aspettative nei vaccini anti-COVID-19, e la revisione delle procedure regolatorie per i candidati vaccini anti-COVID-19 avviene sotto un'intensa pressione clinica, economica e politica.

La pressante attesa ha indotto anche a prevedere pratiche che, solitamente, sarebbero escluse, quali i "challenge studies", nei quali un gruppo di volontari è infettato deliberatamente. Sono anche stati realizzati protocolli in cui i partecipanti ricevono pagamenti.

Le numerose sperimentazioni in corso sono tra loro eterogenee non soltanto per le fasi di avanzamento, ma anche perché si basano su approcci diversi, alcuni dei quali innovativi rispetto ai vaccini finora in uso. Tutte sono accomunate, però, da due obiettivi principali: ridurre la probabilità di ammalarsi gravemente, e prevenire l'infezione interrompendo la trasmissione della malattia.

Sebbene, al fine di un adeguato inquadramento scientifico, si faccia cenno anche alla sperimentazione pre-clinica e a problematiche di gestione, allocazione, organizzazione della sanità pubblica, il presente Rapporto riguarda specificamente la sperimentazione clinica, e non quanto la precede e la segue.* Tuttavia, inevitabilmente il tema si intreccia con quesiti che vanno anche oltre la sperimentazione e che riguardano, per esempio, la brevettazione, l'informazione e molti altri.

L'inquadramento di etica proposto nel presente Rapporto è inserito in una enunciazione dei requisiti scientifici: il rigore nella metodologia scientifica è, infatti, il primo requisito di eticità.

In una prospettiva di etica più vasta, il tema è meritevole di particolare attenzione perché pone in discussione alcuni tratti caratteristici della ricerca biomedica dei nostri giorni: nell'epoca della medicina di precisione, in cui si mira ad ottenere farmaci il più possibile personalizzati per le caratteristiche del singolo individuo, ora si torna a una ricerca che mira ad ottenere un trattamento il più possibile universale. Dopo alcuni decenni in cui si è molto enfatizzata l'autonomia individuale come cardine dell'etica clinica, la pandemia ha reso le persone e le comunità più sensibili alle dinamiche di popolazione e agli interessi collettivi, oltre che individuali: analizzando la situazione determinata dalla pandemia, Craig Klugman

* L'eventuale utilizzo di linee cellulari provenienti da feti umani derivanti da aborto volontario, nelle sue criticità metodologiche ed etiche, non è oggetto del presente Rapporto.

(Klugman, 2020) evidenzia che “la bioetica si è spinta troppo in là nella direzione dell’individuo e ha bisogno di una svolta verso l’importanza della comunità e del bene comune”, e Ruth Chadwick (Chadwick, 2020) richiama alla solidarietà come valore importante nella bioetica.

Il rapporto è pubblicato mentre si affaccia la disponibilità dei primi vaccini sperimentati a partire dai mesi immediatamente successivi all’inizio della pandemia. Ciò, tuttavia, non rende il rapporto intempestivo: numerose sperimentazioni di vaccini anti-COVID-19 proseguiranno e ne verranno avviate nuove, con lo scopo non solo di rendere disponibili vari tipi di vaccino, ma anche di affrontare le nuove varianti che nel tempo compaiono e si diffondono. La disponibilità dei primi vaccini rimarca la necessità di una riflessione sull’etica delle sperimentazioni di vaccini anti-COVID-19 che si stanno concludendo, che sono tuttora in atto e che seguiranno, e su quelle che proseguono o che verranno in futuro intraprese in circostanze analoghe.

1. Sperimentazione dei candidati vaccini anti-COVID-19

Elementi principali

- Le vaccinazioni di massa hanno l'obiettivo di proteggere le popolazioni da malattie infettive e salvare vite umane. I vaccini devono possedere requisiti tali da risultare sicuri ed efficaci in quanto vanno somministrati a soggetti non infetti e spesso sani.
- Gli effetti devastanti della pandemia di COVID-19 hanno determinato una richiesta pressante da parte del mondo intero per giungere in tempi molto brevi alla identificazione di un'efficace vaccinazione protettiva per il più ampio numero di soggetti; al tempo stesso, parte dell'opinione pubblica ha sollevato il dubbio che in nome di un risultato il più rapido possibile si possa mettere a rischio il rigore scientifico della sperimentazione.
- La risposta alla pressante richiesta di disponibilità di vaccini su larga scala ha determinato una contrazione dei tempi della sperimentazione del vaccino anti-COVID-19, mantenendo il rispetto dei requisiti previsti per gli studi convenzionali, grazie all'applicazione di strategie di salvaguardia della sicurezza, che hanno consentito di superare gran parte dei limiti intrinseci dell'accelerazione e supportare l'evidenza scientifica sulla sicurezza.

1.1. La sperimentazione in ambito vaccinale

A distanza di molti mesi dall'identificazione di SARS-CoV-2 non sono ancora disponibili terapie specifiche per il trattamento della malattia provocata da questo virus (COVID-19). Inoltre, la velocità di diffusione della malattia e il mancato esaurimento della pandemia, che si sperava potesse verificarsi in base al confronto con la recente storia epidemica della Sindrome respiratoria acuta grave (*Severe Acute Respiratory Syndrome*, SARS) e della Sindrome respiratoria medio-orientale (*Middle East Respiratory Syndrome*, MERS), hanno indirizzato la comunità scientifica e l'industria a identificare nella profilassi vaccinale lo strumento potenzialmente più efficace nella lotta a COVID-19.

Anche i vaccini, come ogni altro farmaco, sono sviluppati seguendo le classiche fasi della sperimentazione pre-clinica e clinica. Prima di essere considerato per uso umano, ogni prodotto medicinale deve essere sottoposto ad una serie di test per valutarne l'attività e la tossicità sia *in vitro* sia *in vivo* in modelli animali.

Tutti gli studi condotti *in vitro*, *in vivo* sull'animale ed *ex vivo*, sono definiti studi "non-clinici" e accompagnano parallelamente lo sviluppo clinico di un medicinale, ivi compreso un vaccino.

Di questi, quelli "pre-clinici" sono condotti prima della sperimentazione clinica di Fase 1 *First In Human* (FIH).

Terminata la fase pre-clinica ha inizio la vera e propria sperimentazione clinica sull'uomo che prevede 3 Fasi di sviluppo:

- **Fase 1.** Prima somministrazione del vaccino sull'uomo per valutare la tollerabilità e la sicurezza del prodotto (il numero dei soggetti coinvolti è molto ridotto);
- **Fase 2.** Se la Fase 1 ha mostrato risultati soddisfacenti, il vaccino viene somministrato ad un numero maggiore di soggetti (nell'ordine delle centinaia) per valutare la risposta immunitaria prodotta, la tollerabilità, la sicurezza e definire le dosi e i protocolli di somministrazione più adeguati;

- **Fase 3.** Se la Fase 2 ha mostrato risultati soddisfacenti, il vaccino viene somministrato a un numero elevato di persone (nell'ordine delle migliaia) allo scopo di valutare la reale funzione preventiva del vaccino, dunque l'efficacia. Questi sono studi controllati (i soggetti trattati con il vaccino in studio sono confrontati solitamente con quelli riceventi il placebo) e randomizzati (la suddivisione dei soggetti fra l'uno e l'altro braccio dello studio avviene in maniera casuale). Questa tipologia di studi rappresenta lo strumento più solido del metodo scientifico per dimostrare l'efficacia e la sicurezza di un prodotto medicinale, inclusi i vaccini.

Se tutte le fasi hanno dato esito favorevole, il vaccino viene autorizzato dalle autorità sanitarie competenti e quindi registrato: solo a questo punto si procede alla produzione e distribuzione su larga scala.

- Gli studi di **Fase 4** (post-autorizzativi) vengono condotti dopo la commercializzazione e hanno l'obiettivo di verificare l'efficacia e la sicurezza del vaccino nelle sue reali condizioni d'uso, di valutarne l'utilizzo in particolari sottogruppi di popolazione e condizioni patologiche, di verificarne il rapporto beneficio/rischio rispetto alla malattia.

Diversamente dalla maggioranza delle sperimentazioni cliniche su farmaci, le sperimentazioni di vaccini non si pongono l'obiettivo di valutare una cura su persone malate, bensì di valutare l'efficacia preventiva nei confronti di un'infezione e/o malattia nelle persone sane.

Quindi, necessariamente, l'esito o "endpoint" di una sperimentazione vaccinale, in particolare le sperimentazioni di Fase 3, è il numero di nuovi casi, ovvero l'incidenza di una infezione o malattia causata da un agente contro il quale è stato costruito il vaccino nei diversi bracci di trattamento-controllo di uno studio.

L'altro fondamentale *endpoint* degli studi vaccinali di Fase 3 è l'incidenza di effetti collaterali attribuibili al vaccino: mentre gli effetti minori (febbre, dolore al sito di iniezione, rossore) si verificano nel breve periodo ed hanno una incidenza attesa di poche decine percentuali (es. 20-30%) ma non sono quelli che più interessano le popolazioni candidate alla vaccinazione, gli eventuali effetti collaterali più gravi hanno un'incidenza molto bassa e per essere rilevati richiedono l'inclusione di grandi numeri di partecipanti e di un lungo tempo di osservazione.

La maggioranza degli studi vaccinali di Fase 3 eseguiti negli ultimi cinquant'anni ha richiesto l'arruolamento di decine di migliaia di partecipanti e un tempo di conduzione di numerosi anni.

Come nelle sperimentazioni sui farmaci, anche in quelle sui vaccini, l'esito da valutare viene osservato per un tempo prestabilito, tale da poter rilevare nei diversi bracci dello studio (es. vaccino e placebo) un numero di eventi sufficiente a evidenziare differenze statisticamente significative tra i bracci stessi, come auspicato dal disegno dello studio.

Tuttavia, non tutti i partecipanti alla sperimentazione iniziano il percorso nello stesso giorno né lo terminano tutti insieme alla fine del follow-up: ogni partecipante contribuisce per un determinato periodo di tempo e l'arruolamento può durare mesi, durante i quali alcuni partecipanti potrebbero lasciare lo studio anzitempo, altri persino decedere; non tutti i partecipanti, dunque sono seguiti per un periodo di tempo di uguale durata.

Per omogeneizzare il denominatore in cui si calcola l'incidenza dell'evento, si usa il cosiddetto "**tempo/persona**", ovvero la sommatoria del tempo in cui ogni persona ha partecipato allo studio.

Mentre per gli studi di Fase 3 sui farmaci, abitualmente la frequenza dell'evento *endpoint* è relativamente elevata e generalmente espressa in percentuale, e dunque le dimensioni campionarie e il tempo di osservazione relativamente contenuti, per gli studi vaccinali, ove si valuta la differenza di incidenza della malattia tra il braccio dei soggetti vaccinati e il braccio dei riceventi il placebo, si deve attendere che gli

eventi avvengano in un tempo più lungo: la maggioranza delle malattie infettive per le quali sono sviluppati i vaccini ha infatti una incidenza di nn casi per centomila persone/anno, e anche nel pieno dell'epidemia di COVID-19 in Italia (una situazione assolutamente straordinaria) l'incidenza si aggira su pochi casi sintomatici/mese per mille italiani.

La bassa incidenza rende meno probabile l'eventualità che un partecipante (vaccinato o con placebo) sia esposto al rischio di contagio e che dunque si verifichi un evento, e dunque richiede un tempo di osservazione più lungo.

1.2. Peculiarità delle sperimentazioni di vaccini anti-COVID 19

Nel caso dei vaccini anti-COVID-19 a queste difficoltà tecniche, che dilatano i tempi di conduzione degli studi, si è contrapposta l'urgenza: la mortalità per COVID è molto elevata ovunque nel mondo, e catastrofici per l'economia e i rapporti sociali sono gli effetti delle misure di distanziamento messe in atto per arginarla.

Il mondo della ricerca, l'industria, le autorità nazionali, quelle internazionali, l'economia si sono tutti mobilitati per rispondere al grido di dolore proveniente dalla società e attivare misure atte a ridurre i tempi della ricerca senza comprometterne la qualità: sono stati stipulati ricchissimi contratti di prelievi di acquisto di vaccini non ancora esistenti, sono stati attivati ingenti finanziamenti pubblici e privati per la ricerca vaccinale, sono state approvate procedure delle autorità regolatorie di emergenza per ridurre in modo consistente i tempi di approvazione dei vaccini (Ball, 2021). D'altra parte, ad oggi sono disponibili tecnologie potentissime per lo sviluppo di nuovi vaccini, al punto che numerosi costrutti vaccinali erano già pronti a marzo 2020.

Per sostenere lo sviluppo di un vaccino efficace anti-COVID-19 si sono predisposti studi sperimentali pre-clinici e clinici che valutano sia tecnologie tradizionali sia tecnologie innovative con l'intento di identificare le formulazioni più efficaci e sicure e a maggior velocità di produzione su larga scala.

Tradizionalmente, nella produzione di vaccini il microorganismo causale è reso incapace di riprodursi (inattivato) o in grado di causare solo una malattia molto lieve (attenuato) o vengono utilizzati antigeni estrattivi o ricombinanti (a subunità).

L'applicazione di strategie che hanno funzionato per virus appartenenti alla stessa famiglia virale (SARS-CoV e MERS-CoV) e contro Ebola e Zika Virus (ZIKV), ha consentito una rapida progettazione di vaccini candidati contro COVID-19, fornendo informazioni sugli aspetti dell'immunità che possono essere importanti per la protezione e caratteristiche che meritano attenzione circa la sicurezza del vaccino (Diamond, 2020).

Alcuni vaccini messi a punto contro COVID-19 sono stati invece realizzati utilizzando sequenze di acidi nucleici che codificano molecole specifiche di SARS-CoV-2. In certi casi la sequenza genetica del virus viene veicolata utilizzando liposomi (mRNA in piccolissime vescicole lipidiche) oppure sostituendo, con strumenti di ingegneria genetica, quella di un altro virus inattivato (es. DNA in caso di adenovirus, RNA nel caso del morbillo). Una volta inoculati nell'uomo, questi veicoli consentono alla sequenza genetica che codifica molecole specifiche di SARS-CoV-2 di entrare nelle cellule e di essere utilizzata per la sintesi della proteina verso cui si intende indurre una risposta anticorpale e cellulare specifica (Callaway, 2020a).

I vaccini a mRNA sono privi del teorico rischio di integrazione nel genoma del ricevente che è stato ipotizzato per i vaccini a DNA. L'mRNA infatti entra direttamente nel citoplasma delle cellule tramite le microparticelle usate come veicoli, come i liposomi, dove viene utilizzato nel reticolo endoplasmatico rugoso per la sintesi della proteina che codifica, in questo caso la proteina Spike di SARS-CoV-2, e viene successivamente degradato.

Insomma un vaccino "digitale" che non inietta antigeni, ma soltanto l'informazione per costruirli.

Una tecnica già in uso nella biologia umana, ma nuova nella vaccinologia: il loro brillante successo apre una pagina inedita nella costruzione di vaccini e altre terapie che potrebbe riscrivere in tempi brevi l'intera logica di produzione dei vaccini.

L'applicazione di biotecnologie altamente specializzate e la conoscenza di piattaforme vaccinali già utilizzate hanno impattato quindi in modo peculiare sullo sviluppo del vaccino contro SARS-CoV-2 dovendo garantire le risposte che fino a pochi anni fa potevano essere ottenute solamente attraverso le tempistiche previste per lo sviluppo "canonico" di un vaccino.

Concludendo, ai fini dello sviluppo di vaccini anti-COVID-19 si stanno utilizzando i seguenti principali approcci, sia tradizionali, sia basati su differenti piattaforme tecnologiche:

- utilizzo di vettori virali, come adenovirus umani o di altri primati, modificati per non causare malattie ma codificanti la proteina spike di SARS-CoV-2;
- utilizzo di proteine virali ricombinanti (subunità) come la spike di SARS-CoV-2 o alcuni suoi domini con diversi adiuvanti;
- utilizzo di peptidi (porzioni di proteina spike di SARS-CoV-2);
- utilizzo di mRNA o DNA codificanti per la proteina spike di SARS-CoV-2 veicolati con particelle simil virali (*Virus-Like Particles*, VLP), liposomi o *gene-gun*;
- utilizzo di VLP;
- utilizzo di SARS-CoV-2 inattivato;
- utilizzo di SARS-CoV-2 vivo attenuato.

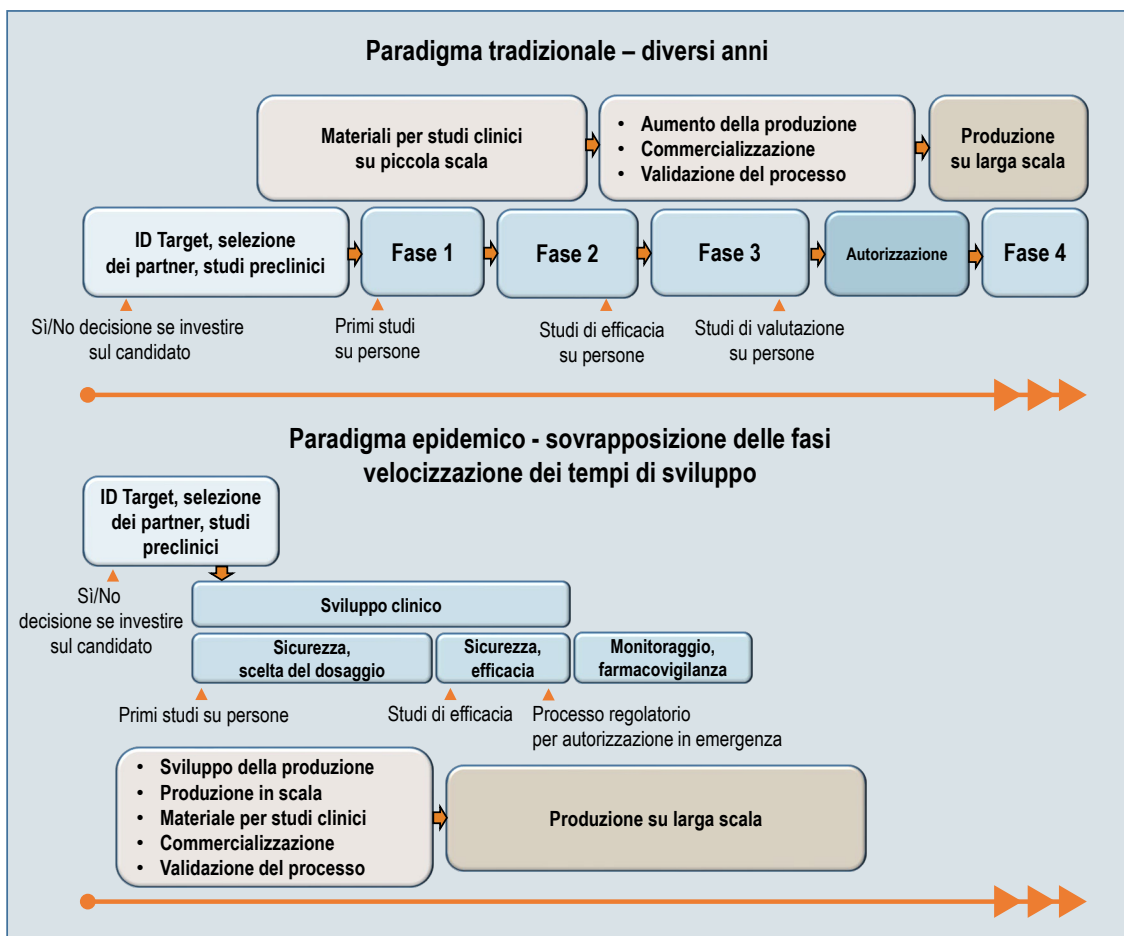
Dopo aver completato le fasi 1 e 2 della ricerca clinica, su alcuni vaccini sono stati avviati grandi studi di efficacia con un tempo medio di follow-up per ciascun partecipante di pochi mesi.

La novità forse più dirimpente nel paradigma di sviluppo dei vaccini anti-COVID è stata l'anticipazione dei tempi della produzione su larga scala del vaccino ad una fase antecedente all'autorizzazione all'immissione in commercio del vaccino stesso, operazione con un notevole rischio di perdite economiche in caso di fallimento degli studi in corso (Figura 1).

L'ottimizzazione dei tempi di sviluppo, sperimentazione, valutazione e produzione del vaccino rappresenta un indubbio vantaggio per la collettività, poiché permette di rendere disponibili in tempi brevi quantitativi importanti di prodotto per la vaccinazione di molte persone.

Le attuali strategie messe in atto per valutare la sicurezza dei vaccini, in particolare il grande numero di soggetti testati, consentono di superare in gran parte i limiti intrinseci della velocizzazione e supportare la solidità delle evidenze scientifiche (Kostoff *et al.*, 2020).

Rispetto alla brevità del tempo di osservazione si è rimediato con l'inclusione di grandissimi numeri di partecipanti, dell'ordine di decine di migliaia. Insieme all'elevatissima incidenza dell'evento (malattia da COVID-19, che imperversa il mondo dall'inizio del 2020), queste due misure hanno consentito di avere al numeratore dei risultati finali un congruo numero di eventi per ciascun braccio degli studi e al denominatore una quantità di tempo/persona molto elevata: teoricamente la partecipazione di cinquantamila persone osservate per un tempo medio di tre mesi produce un tempo di centocinquantamila mesi persona equivalenti ad un follow-up di oltre seimila persone per due anni. Certo, vi possono essere condizioni che non rendono completamente veritiera questa equazione, ma anche le attuali condizioni di altissima incidenza possono offrire una tale omogeneità degli eventi da rendere approvabili questo tipo di studi.



Modificato da: Lurie et al., 2020a

Figura 1. Paradigmi per lo sviluppo di vaccini

Alla luce delle suddette considerazioni, la corsa allo sviluppo del vaccino pone una serie di importanti questioni etiche, relative alla novità dell'approccio adottato per lo sviluppo di alcuni vaccini, e dei possibili effetti del nuovo approccio nel lungo periodo. Altre questioni fondamentali riguardano la valutazione della sicurezza ed efficacia del vaccino nella fase pre-clinica e in quella clinica (Schwartz, 2020; Shah, 2020; Jiang, 2020).

1.3. Valutazione di sicurezza ed efficacia: dalla sperimentazione pre-clinica alla sperimentazione clinica dei candidati vaccini

La sicurezza di un medicinale deve essere sempre valutata in tutti gli studi condotti pre- e post-autorizzazione. La considerazione principale da fare circa la valutazione di questo aspetto nei vaccini è che questa segue le stesse disposizioni vigenti per le altre categorie di medicinali. La valutazione della sicurezza nei soggetti arruolati rimane perciò l'obiettivo primario delle sperimentazioni cliniche e in particolare il focus principale della Fase 1 - FIH.

Per sostenere l'avanzamento dello sviluppo di un vaccino, è necessario che vengano condotti, fin dalla fase di pre-clinica, studi di farmacodinamica (*Pharmacodynamics*, PD) per valutare l'immunogenicità, effettuati su modelli animali predittivi e definiti studi di *proof of concept*. In base alla tipologia di risposta

indotta, è possibile ottenere informazioni sul tasso di sieroconversione e la media geometrica dei titoli anticorpali (WHO, 2005; WHO, 2016a).

L'ampiezza dei dati non-clinici a supporto della sicurezza dipende dal costrutto del vaccino, dai dati disponibili per il costrutto e dai dati dei prodotti strettamente correlati. In particolare, i parametri che devono essere necessariamente considerati sono la rilevanza della specie (deve essere in grado di sviluppare una risposta immunitaria sovrapponibile a quella umana), la tipologia di ceppo, la schedula di dosaggio (per determinare la dose che induce il picco di produzione anticorpale), la modalità di somministrazione del vaccino e il tempo di valutazione degli *endpoint*. Potrebbero essere inoltre necessarie indagini supplementari per supportare esigenze specifiche come ad esempio: i) indagini immunologiche speciali, per indagare il meccanismo di un effetto osservato in seguito a somministrazione del vaccino; ii) studi di biodistribuzione dei costrutti; iii) studi di tossicità sullo sviluppo se la popolazione target comprende donne in gravidanza e donne in età fertile; iv) studi di genotossicità e cancerogenicità, per particolari componenti del vaccino come nuovi adiuvanti e additivi.

Decisive considerazioni pre-cliniche di carattere regolatorio in merito allo sviluppo del vaccino per il trattamento di COVID-19 sono emerse in sede del primo workshop del 18 marzo 2020 della coalizione internazionale di esponenti provenienti dalle agenzie regolatorie di tutto il mondo¹, la *International Coalition of Medicines Regulatory Authorities (ICMRA)* (<http://www.icmra.info/drupal/en>) (ICMRA, 2020a), durante il quale particolare rilievo è stato dato ai seguenti due punti di discussione:

1. Necessità di disporre dei dati pre-clinici necessari a supportare il passaggio agli studi FIH

Per accelerare lo sviluppo di un vaccino anti-COVID-19 prodotto utilizzando una piattaforma già in uso, occorre prendere in considerazione l'opportunità di sfruttare le conoscenze accumulate per la tecnologia in oggetto. Per consentire l'avvio di studi clinici del costrutto candidato, è possibile, pertanto, utilizzare i dati tossicologici e clinici già noti per vaccini prodotti con tecnologie sovrapponibili, oltre ad avere un'adeguata caratterizzazione CMC (*Chemistry, Manufacturing and Control*) a supporto della qualità e sicurezza. Il produttore del vaccino deve quindi fornire una giustificazione sulla base della quale ritiene di non dover condurre alcuni studi pre-clinici come quelli tossicologici, prima di procedere alle prove cliniche FIH. Gli esperti delle autorità regolatorie concordano inoltre con la possibilità di effettuare valutazioni dell'efficacia di vaccini anti-COVID-19, parallelamente agli sviluppi clinici, in validati modelli pre-clinici esposti a *challenge* virale (studi che si basano su una infezione intenzionale indotta nell'animale che viene esposto al virus al fine di poter studiare l'effetto protettivo del vaccino preventivamente somministrato), previo un forte razionale giustificato da dati *in vitro* e da studi volti a caratterizzare negli animali almeno la risposta immunitaria indotta dal candidato vaccino (ICMRA, 2020a).

2. Necessità di affrontare il rischio teorico della possibilità di un ritorno della patologia a seguito della somministrazione del vaccino inducente formazione di anticorpi che aumentano l'infezione (fenomeno definito *Antibody Dependent Enhancement, ADE*)

In considerazione dell'urgenza emersa di dover procedere agli studi FIH con il candidato vaccino, è riconosciuta all'unisono dai regolatori dell'ICMRA l'importanza delle strategie di mitigazione del rischio associato alla somministrazione del vaccino. È possibile infatti che si verifichi una maggiore severità dei sintomi a causa di ADE, fenomeno osservato per i vaccini contro Dengue, MERS, SARS. Anche se ci sono limiti nelle attuali conoscenze e comprensione del rischio di incremento, l'effetto ADE è di fatto un ostacolo nello sviluppo del vaccino candidato, circostanza speciale che deve essere valutata in base alle conoscenze scientifiche disponibili che può includere l'uso di modelli animali pertinenti attualmente in fase di sviluppo. Gli studi su modelli animali sono considerati parimenti

¹ Sul ruolo di ICMRA vedi anche il par. 2.1.1.

importanti per comprendere questo potenziale rischio indotto; è necessario tuttavia riconoscere, fra i modelli sperimentali attualmente disponibili e rilevanti per il COVID-19, che esiste una disponibilità limitata di primati non umani e che non è possibile richiedere tali studi per ogni candidato al vaccino anti-COVID-19 prima degli studi FIH, ritardando conseguentemente in modo significativo lo sviluppo clinico (ICMRA, 2020a).

Sebbene non unanimi, i regolatori concordano comunque sul fatto che alcuni costrutti di vaccini per i quali esiste un supporto adeguato dalle conoscenze sulla risposta immunitaria suscitata, possano essere autorizzati a procedere agli studi FIH senza prima aver completato studi sugli animali per valutare il potenziale rischio di incremento della malattia mettendo in campo adeguate strategie di mitigazione del rischio. Nel caso in cui gli studi clinici FIH siano autorizzati a procedere in assenza di studi pre-clinici, questi ultimi dovrebbero essere condotti in parallelo con gli studi clinici in modo che i dati siano disponibili prima di arruolare un gran numero di soggetti umani in Fase 2 e 3.

Le strategie di mitigazione del rischio da prendere in considerazione per le sperimentazioni cliniche FIH comprendono l'arruolamento di giovani adulti sani, un adeguato consenso informato per garantire che i soggetti siano consapevoli dei rischi teorici, un attento follow-up sulla sicurezza e un monitoraggio frequente.

La continua evoluzione del contesto emergenziale comporta un incessante aggiornamento delle decisioni prese; infatti nel secondo workshop dell'ICMRA tenutosi nel luglio 2020 (ICMRA, 2020b), è stata confermata la necessità di avere a disposizione: i) i dati non clinici di caratterizzazione della risposta immunitaria indotta dal vaccino, derivati da studi su modelli animali vaccinati con dosi clinicamente rilevanti del candidato vaccino anti-COVID-19; ii) la valutazione dei marcatori immunitari di malattie respiratorie potenziate (*Enhanced Respiratory Disease*, ERD).

I dati preliminari derivati da studi su modelli animali condotti fino ad oggi per valutare il potenziale di ERD indotta, non mostrano prove di un rischio di ERD, sebbene si preveda che ulteriori dati relativi a questo problema saranno prossimamente disponibili. In generale, il passaggio agli studi clinici di Fase 3 viene determinato caso per caso e dipende dallo specifico costrutto del vaccino anti-COVID-19 e dalla totalità dei dati pre-clinici e clinici disponibili per questo costrutto (ICMRA, 2020b).

1.4. Valutazione di sicurezza ed efficacia: sperimentazioni cliniche

In seguito alla fase pre-clinica e agli studi di Fase 1 (FIH) e Fase 2, volti a valutare la tollerabilità e sicurezza del prodotto e a definire le dosi e i protocolli di somministrazione più adeguati, gli studi di Fase 3, se disegnati, condotti e analizzati rigorosamente, sono in grado di offrire informazioni affidabili sull'efficacia di un intervento a sostegno di decisioni in ambito regolatorio, clinico e di sanità pubblica.

1.4.1. Popolazioni Target

La valutazione della sicurezza e dell'efficacia del vaccino anti-COVID-19 nella fase avanzata dello sviluppo clinico dovrebbe includere tutte le diverse fasce di popolazione, poiché aiuta a garantire che i vaccini siano sicuri ed efficaci nelle popolazioni indicate come future beneficiarie del vaccino (EMA 2007; FDA, 2020a). In particolare andrebbero garantiti:

- adeguata rappresentanza di individui anziani e individui con comorbidità;
- rappresentanza di diverse popolazioni etniche;
- rappresentanza della popolazione pediatrica;

Sono, inoltre, incoraggiati programmi di sviluppo che potrebbero supportare l'inclusione di donne incinte e donne in età fertile che non stiano attivamente evitando la gravidanza.

Anche se i disegni degli studi di Fase 3 sono generalmente concepiti per valutare l'efficacia vaccinale complessiva e non specifica per sottogruppi, poiché spesso non hanno una potenza sufficiente per poterlo dimostrare, è importante verificare che l'effetto del vaccino sia coerente tra diversi sottogruppi di partecipanti, soprattutto per classe di età e livelli di rischio.

Le categorie considerate a maggior rischio di progressione di malattia grave per COVID-19 sono rappresentate dalla popolazione anziana ≥ 65 anni e da coloro che presentano alcune comorbidità tra cui diabete, malattia polmonare cronica, obesità grave, malattia cardiovascolare significativa, malattia del fegato, infezione da HIV.

1.4.2. Esiti o *Endpoint*

La scelta degli esiti in studio è stata ampiamente dibattuta insieme alla durata dell'osservazione necessaria ad intercettare le forme più gravi della malattia. In generale, gli *endpoint* degli studi di efficacia di Fase 3 valutano sia la protezione dall'infezione che dalla malattia, ottenuta attraverso immunità sia umorale (anticorpi specifici e neutralizzanti) che cellulare (linfociti T CD4+ e CD8+), in coorti che prevedano fasce d'età e caratteristiche di popolazione differenti (EMA, 2007). L'*endpoint* primario in ogni studio deve essere accuratamente selezionato in conformità con le indicazioni proposte.

In uno studio clinico, la variabile primaria (variabile "target", *endpoint* primario) è quella in grado di fornire le prove cliniche più rilevanti direttamente correlate all'obiettivo primario dello studio, ed è quella utilizzata per stimare la dimensione del campione. La scelta dell'*endpoint* primario influenza oltre che la durata dello studio anche l'applicabilità futura dei risultati in una prospettiva di sanità pubblica. Le variabili secondarie sono misurazioni di supporto relative all'obiettivo primario ma comunque rilevanti.

Nel caso dei vaccini anti-COVID-19, l'EMA (*European Medicines Agency*) indica la malattia COVID-19 di qualsiasi gravità confermata in laboratorio come *endpoint* primario per valutare l'efficacia preventiva, cioè la capacità del vaccino di prevenire infezioni sintomatiche e quindi clinicamente evidenti. Raccomanda, inoltre, di raccogliere sufficienti informazioni anche per valutare l'efficacia del vaccino nei confronti delle forme gravi di COVID-19 (EMA, 2020a). Sulla stessa linea è la FDA (*Food and Drug Administration*), che però offre un certo grado di discrezionalità nella scelta, includendo anche l'infezione da SARS-CoV-2 confermata in laboratorio come *endpoint* primario accettabile. Inoltre offre una definizione di caso sia per forme lievi/moderate che gravi della malattia secondo una lista di segni e sintomi, con l'obiettivo di facilitare l'armonizzazione degli studi futuri di efficacia comparativa dei diversi vaccini (FDA, 2020a). Un aspetto questo considerato anche dalle linee guida dell'ICMRA (ICMRA, 2020b).

La dimostrazione della presenza di anticorpi specifici per SARS-CoV-2 è attualmente considerata un *marker* di esposizione, ma non necessariamente di protezione. Non è, infatti, ancora chiaro quale titolo di anticorpi neutralizzanti sia sufficiente a fornire protezione contro successive infezioni o malattie. Pertanto, sebbene la valutazione dell'immunogenicità sia una componente importante nello sviluppo di un vaccino, l'obiettivo dei programmi di sviluppo rimane la prova diretta dell'efficacia nel proteggere dalla malattia (Mehrotra *et al.*, 2020).

L'analisi primaria di efficacia dovrebbe essere limitata ai partecipanti allo studio che erano sieronegativi per il virus al tempo basale, poiché è importante dimostrare che il vaccino protegge i soggetti che probabilmente non erano stati esposti al virus in precedenza (EMA, 2020a; FDA, 2020a). Le analisi secondarie di efficacia dovrebbero includere una stima della protezione contro la malattia sintomatica nei partecipanti allo studio indipendentemente dal fatto che fossero sieronegativi o sieropositivi per SARS-CoV-2 al basale. Gli studi, inoltre, dovrebbero valutare l'efficacia del vaccino contro la malattia grave, e raccogliere dati sull'acquisizione di SARS-CoV-2 senza sintomi clinici per fornire una stima della prevenzione dell'infezione.

Le linee guida dell'EMA e FDA raccomandano criteri di successo per l'approvazione di un vaccino di una riduzione stimata dell'*endpoint* primario di almeno il 50% nel gruppo vaccinato rispetto al gruppo che riceve placebo (1- Rischio Relativo per cento), con il limite inferiore dell'intervallo di confidenza al 95% della stima di almeno una riduzione del 30% (EMA, 2020a; FDA, 2020a).

1.4.3. Durata del follow-up e monitoraggio degli eventi avversi

Un limite delle sperimentazioni per lo sviluppo di vaccini anti-COVID-19 consiste nell'impossibilità di rilevare dati di sicurezza ed efficacia a lungo termine e nella difficoltà di acquisire informazioni su altri esiti importanti quali forme gravi di malattia, ospedalizzazione, mortalità, efficacia in alcuni sottogruppi (es. anziani per i quali si ha più difficoltà nell'arruolamento), se non in un momento successivo all'approvazione.

Continuare a raccogliere dati sul vaccino anti-COVID-19 anche dopo la commercializzazione sarà essenziale. Il monitoraggio dei vaccinati permetterà di confermare o meno le stime di efficacia, valutare il permanere dell'immunità e ottenere un ulteriore follow-up sulla sicurezza, consentendo una continua valutazione del rapporto beneficio/rischio.

Le valutazioni della sicurezza durante lo sviluppo clinico di un vaccino includono il monitoraggio delle reazioni avverse attese locali e sistemiche (reattogenicità) e degli eventi avversi inattesi (EMEA, 1995). I dati sulla sicurezza sono raccolti dopo ogni dose di vaccino e lungo tutto il periodo di follow-up dopo la somministrazione dell'ultima dose, periodo che dovrebbe essere di almeno 1 anno (meglio se 2 anni), per poter identificare eventi che si potrebbero presentare a lungo termine (EMA, 2020a; FDA, 2020a).

Nel caso dei vaccini anti-COVID-19 si raccomanda un tempo mediano di follow-up di almeno 2 mesi dopo il completamento del regime vaccinale, che consentono l'identificazione di potenziali eventi avversi non evidenti nel periodo immediatamente successivo alla vaccinazione (Krause *et al.*, 2020a).

I dati totali degli studi pre-autorizzazione dovrebbero di solito essere sufficienti per determinare in modo affidabile la frequenza di reazioni avverse locali e sistemiche non comuni, cioè che si verificano con una frequenza compresa tra 1/100 e 1/1000 di persone vaccinate. Si potrebbero osservare differenze nel profilo di sicurezza tra alcune sottopopolazioni target. Pertanto, può essere necessario ottenere dati sufficienti per rilevare almeno eventi avversi non comuni in vari sottogruppi prima che possa essere concessa un'autorizzazione all'immissione in commercio.

In un contesto di approvazione in emergenza per un nuovo vaccino anti-COVID-19, possono presentarsi diversi aspetti critici in assenza di un adeguato follow-up: dati di efficacia poco "robusti", bassa potenza dello studio per identificare eventi avversi non comuni, mancanza di dati di sicurezza a lungo termine (es. malattie autoimmuni e sindromi neurologiche, intensificazione dell'infezione anticorpo-mediata), non conoscenza della durata della risposta immunitaria (che dovrebbe proteggere dalla malattia). A tale proposito si è espressa l'ICMRA che raccomanda che gli studi in corso proseguano i follow-up come inizialmente pianificato nei protocolli (per almeno uno o più anni) e sia mantenuta fin quando possibile la valutazione dei soggetti randomizzati nel gruppo che riceve la vaccinazione e nel rispettivo gruppo di controllo (ICMRA, 2020c).

Il sistema di farmacovigilanza in vigore in tutta l'Unione Europea sarà utilizzato per raccogliere e segnalare tempestivamente i dati sulle reazioni avverse durante le campagne di vaccinazione. Inoltre, è stato redatto un piano di gestione del rischio per il monitoraggio post-approvazione e una sorveglianza attiva della sicurezza non appena i vaccini verranno distribuiti, in modo che l'EMA possa agire il più rapidamente possibile qualora venga rilevato un segnale di allerta. In Italia, il sistema di sorveglianza assume nel contesto COVID-19 le caratteristiche di un incisivo strumento "attivo" di monitoraggio per la valutazione degli effetti nel tempo dei vaccini contro SARS-CoV-2, attraverso l'istituzione presso AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) del Comitato Scientifico *ad hoc* per il monitoraggio post marketing dei vaccini COVID-19

(<https://www.aifa.gov.it/-/l-aifa-istituisce-il-comitato-scientifico-per-la-sorveglianza-dei-vaccini-covid-19>). L'attività di farmacovigilanza in AIFA ha dato luogo al primo rapporto di farmacovigilanza sui vaccini COVID-19, che avrà cadenza mensile (<https://www.aifa.gov.it/-/primo-rapporto-aifa-sulla-sorveglianza-dei-vaccini-covid-19>).

Per quanto riguarda la durata della risposta immunitaria indotta dall'infezione naturale da SARS-CoV-2, in assenza di dati definitivi sperimentali o clinici, che richiedono necessariamente tempi lunghi per poter essere consolidati, ad oggi si possono formulare solo ipotesi basate su esperienze precedenti con altri coronavirus endemici e con SARS-CoV-1 e MERS-CoV. Studi sperimentali, sierologici e sieropidemiologici suggeriscono che i coronavirus, incluso il SARS-CoV-2, inducono anticorpi neutralizzanti e protettivi, ma che la protezione mediata dagli anticorpi possa essere di breve durata (pochi mesi, soprattutto nei soggetti infettati ma asintomatici), mentre le risposte immunitarie cellulari anche per altri coronavirus sono meno conosciute. Tutto questo, quindi, potrebbe generare il fenomeno delle re-infezioni nei soggetti guariti da COVID-19 e anche in caso di induzione di una risposta immunitaria con la vaccinazione, tanto da dover prevedere una strategia vaccinale specifica per COVID-19, che potrebbe comprendere rivaccinazioni (*booster*) con tempistiche da determinare sperimentalmente e in dipendenza dall'andamento globale dell'epidemia.

In altri vaccini, ad esempio contro la malaria e l'influenza stagionale, studi sperimentali e osservazionali post-registrativi hanno documentato diversi esempi di diminuzione dell'efficacia protettiva nel tempo (RTS, 2015; Ferdinands, 2017).

Gli studi osservazionali che saranno implementati durante le campagne vaccinali saranno importanti per comprendere meglio la protezione e la sicurezza a lungo termine. A tale proposito, l'EMA sta collaborando con l'ECDC (*European Centre for Disease Prevention and Control*) e gli Stati membri per l'implementazione di una rete Europa in grado di condurre studi di sorveglianza sulla sicurezza e studi sull'efficacia.

2. Aspetti giuridici e regolatori

Elementi principali

- Anche grazie all'impulso della *International Coalition of Medicines Regulatory Authorities* (ICMRA), le agenzie regolatorie di Unione Europea, Stati Uniti e numerosi altri ordinamenti, hanno adottato provvedimenti per velocizzare lo sviluppo, la produzione e la distribuzione di vaccini sicuri ed efficaci.
- Anche in Italia sono stati adottati provvedimenti per velocizzare le procedure autorizzative all'avvio di sperimentazioni cliniche riguardanti COVID-19.
- In Italia, allo stato attuale, i nuovi studi riguardanti COVID-19 vengono valutati preliminarmente dalla Commissione Tecnico Scientifica (CTS) dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Successivamente essi sono valutati dall'Autorità competente AIFA (Ufficio Sperimentazione Clinica) e, infine, dal Comitato etico dell'Istituto Nazionale Malattie Infettive Lazzaro Spallanzani.

2.1. Scenario tecnico in contesto emergenziale: armonizzazione e collaborazione internazionale

2.1.1. Collaborazione tra Agenzie regolatorie e il ruolo di ICMRA

La collaborazione tra le agenzie regolatorie internazionali è sempre esistita, ma si è concretizzata a partire dal 2012 a seguito della fondazione della già citata *International Coalition of Medicines Regulatory Authorities* (ICMRA), una coalizione internazionale di esponenti provenienti dalle agenzie regolatorie di tutto il mondo, che si propone di affrontare le sfide normative e di sicurezza della medicina umana attuali ed emergenti a livello globale, strategico e in modo continuo, trasparente, autorevole e istituzionale (<http://www.icmra.info/drupal/en>).

Lo scenario drammatico che si è presentato a seguito dell'avvento di SARS-CoV-2, ha condotto ad un bisogno ancora maggiore di comunicazione e confronto tra gli enti regolatori internazionali, ponendo tutti di fronte ad una comune sfida. In questo contesto l'attività dell'ICMRA è stata dedicata all'identificazione di meccanismi di semplificazione e armonizzazione dei processi regolatori e del processo decisionale con l'obiettivo di accelerare e semplificare sviluppo, autorizzazione e disponibilità di trattamenti e vaccini per COVID-19 a livello globale.

In linea con le indicazioni ICMRA numerosi Paesi hanno adottato meccanismi di flessibilità normativa volti ad ottimizzare le procedure di autorizzazione per i vaccini in studio con solide evidenze di sicurezza ed efficacia.

2.1.2. Procedure adottate in Europa

Al fine di garantire l'accesso a vaccini sicuri ed efficaci in tutta Europa, la Commissione Europea ha promosso, sin dall'inizio, un approccio coordinato delle strategie di vaccinazione, descritto nella Comunicazione "EU Strategy for COVID-19 vaccines" (<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/?qid=1597339415327&uri=CELEX:52020DC0245>) del 17 giugno 2020. Una delle due linee di intervento indicate nel documento riguarda l'adattamento del quadro normativo dell'Unione Europea (UE) alla situazione emergenziale, al fine di accelerare dal punto di vista delle sole procedure lo sviluppo, l'autorizzazione e la disponibilità di vaccini che rispettino standard di qualità, sicurezza ed efficacia. Come

si legge nella Comunicazione, “benché vi sia urgente bisogno di un vaccino, è essenziale che qualsiasi decisione di regolamentazione relativa alla sua autorizzazione sia supportata da dati sufficientemente solidi per garantire la sicurezza dei pazienti e l’efficacia del vaccino. Il quadro normativo dell’UE, che offre un elevato livello di protezione, prevede meccanismi di flessibilità normativa per far fronte all’urgenza”.

Fra i criteri adottati dalla Commissione Europea per decidere quali produttori di vaccini sostenere, pertanto, figura non solo la rapidità e la capacità di fornire dosi in quantità sufficienti per il 2021, ma anche la solidità dell’approccio scientifico e della tecnologia utilizzata.

La Commissione ha così previsto la procedura per l’approvvigionamento e il sostegno allo sviluppo del vaccino sperimentale: i produttori che hanno avviato o stanno per avviare una sperimentazione clinica devono darne comunicazione alla Commissione stessa. Quest’ultima concluderà accordi di acquisto preliminare con i produttori per conto degli Stati membri: essa si garantirà in tal modo il diritto di acquistare un determinato numero di dosi di vaccino in uno specifico periodo di tempo e ad un prezzo predeterminato, finanziando una parte dei costi iniziali sostenuti dai produttori di vaccini attraverso lo strumento per il sostegno di emergenza. Tale intervento è in grado di ridurre da una parte i rischi per le imprese del settore, dall’altra i tempi di produzione.

Anche gli Stati membri sono coinvolti nella procedura sin dall’inizio, partecipando alla scelta dei vaccini sperimentali: è prevista, infatti, la partecipazione di esperti, rappresentanti degli Stati membri, al Comitato Direttivo che assiste la Commissione formulando orientamenti e fornendo consulenze sugli aspetti relativi alla conclusione dell’accordo preliminare di acquisto.

Nella prospettiva della flessibilità è stato adottato il Regolamento (UE) 2020/1043 (Europa, 2020) del Parlamento europeo e del Consiglio, del 15 luglio 2020, relativo all’esecuzione di sperimentazioni cliniche con medicinali per uso umano contenenti organismi geneticamente modificati o da essi costituiti e destinati alla cura o alla prevenzione della malattia da coronavirus (COVID-19) e relativo alla fornitura di tali medicinali. Il Regolamento prevede una deroga temporanea ad alcune norme, con riferimento a sperimentazioni cliniche inerenti a medicinali contenenti organismi geneticamente modificati o da essi costituiti: in particolare è consentita una deroga alla Direttiva 2001/18/CE, sull’emissione deliberata nell’ambiente di organismi geneticamente modificati, e della Direttiva 2009/41/CE, sull’impiego confinato di microrganismi geneticamente modificati, eseguire studi con follow-up prospettici per un tempo adeguato

Contestualmente, in Europa è stato attivato il piano d’azione per le minacce sanitarie emergenti dell’EMA e in successione, singole strategie in ogni Stato membro atte a contenere il più possibile il diffondersi dell’epidemia (EMA, 2018).

A livello centrale, la *governance* EMA si è definita con l’istituzione, in virtù della Decisione 1082/2013/EU (Europa, 2013), di una *Task Force* EMA (COVID-ETF) (EMA, 2020b) con lo scopo di operare in caso di minaccia emergente per la salute umana coordinando azioni pertinenti su sviluppo, autorizzazione e sorveglianza di tutti i medicinali autorizzati in UE per affrontare la minaccia sanitaria.

Obiettivo principale della COVID-ETF è attingere all’esperienza della rete europea di regolamentazione dei medicinali e garantire una risposta rapida e coordinata alla pandemia COVID-19 attraverso la gestione efficiente delle attività di revisione dei prodotti e la produzione tempestiva di dati a supporto.

La *task force* è responsabile per tutte le sue attività nei confronti del Comitato per i Medicinali per Uso Umano (*Committee for Medicinal Products for Human Use*, CHMP) dell’EMA. Vigono regole rigorose per garantire l’indipendenza di tutti i membri. La COVID-ETF è presieduta da EMA e composta dal presidente e vicepresidente del CHMP, del Comitato per la Sicurezza dell’Agenzia (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*, PRAC), del Comitato Pediatrico (*Paediatric Committee*, PDCO) e dei gruppi di lavoro pertinenti, nonché del gruppo di Coordinamento per le Procedure di mutuo Riconoscimento e Decentralizzate - Umano (*Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures –*

Human, CMDh) e il Gruppo di Coordinamento di Facilitazione degli Studi Clinici (*Clinical Trials Facilitation Group*, CTFG). Comprende relatori (*Rapporteurs*) e correlatori (*Co-Rapporteurs*) del CHMP per tutti i medicinali e vaccini COVID-19, nonché esperti aggiuntivi, se necessario, compresi quelli coinvolti nella revisione delle domande ricevute a livello nazionale (EMA, 2020c).

In relazione a vaccini, antivirali e altri medicinali destinati al trattamento o alla prevenzione di COVID-19, i compiti della COVID-ETF si declinano nel:

- valutare i dati scientifici disponibili sui medicinali per il trattamento di COVID-19 e identificare promettenti candidati;
- valutare i protocolli e fornire ai produttori commenti sui piani di sviluppo di medicinali COVID-19, quando non sia possibile avvalersi di una consulenza scientifica (*scientific advice*) in tempi rapidi;
- fornire supporto scientifico in collaborazione con il CTFG per facilitare gli studi clinici condotti nell'Unione Europea per i medicinali candidati più promettenti per COVID-19;
- preparare specifiche posizioni scientifiche e fornire input alle comunicazioni pubbliche;
- interagire e cooperare con gli *stakeholder*.

Le **procedure di valutazione** approntate dall'EMA per il contesto pandemico riguardano la procedura rapida definita *Fast-Track* che prevede:

1. tempi rapidi di **scientific advice**, una procedura ad hoc per l'ottenimento di solide evidenze scientifiche preliminari a supporto di un corretto avanzamento degli studi (<20 giorni vs. 40-70 giorni previsti di norma);
2. ottimizzazione dei tempi e delle modalità di richiesta di valutazione scientifica da parte del *Paediatric Committee* (PDCO), che in collaborazione con le autorità regolatorie internazionali come la FDA, valuta gli studi pediatrici in considerazione della loro complessità (≥20 giorni vs. <120 giorni previsti di norma);
3. uso dello strumento **Rolling Review** (RR) che consente all'EMA di effettuare una valutazione continua e sistematica dei dati in riferimento ad un prodotto altamente promettente. È uno degli strumenti regolatori più rilevanti che l'EMA mette in campo per accelerare la valutazione di un farmaco o vaccino promettente durante un'emergenza di salute pubblica. Normalmente, tutti i dati sull'efficacia, la sicurezza e la qualità di un medicinale e tutti i documenti richiesti devono essere presentati nella forma completa all'inizio della valutazione in una domanda formale di autorizzazione all'immissione in commercio. Nel caso di una revisione progressiva RR, il CHMP dell'EMA rivede i dati non appena diventano disponibili dagli studi in corso in cicli di revisione successivi, prima che venga presentata una domanda formale. Una volta che il CHMP decide che i dati disponibili sono sufficienti, il proponente deve presentare la domanda formale. Riesaminando i dati non appena diventano disponibili, il CHMP può esprimere prima il suo parere sull'opportunità o meno di autorizzare il medicinale o il vaccino. La RR continua fino a quando non siano disponibili prove sufficienti per supportare una domanda formale di autorizzazione all'immissione in commercio. EMA completa la sua valutazione secondo i suoi standard usuali di qualità, sicurezza ed efficacia (cicli di revisione di circa 14 giorni in base alla quantità di dati);
4. **valutazione accelerata**, procedura che consente all'EMA di valutare le domande di autorizzazione per prodotti di grande interesse per la salute pubblica con necessità di intervento urgente, in un lasso di tempo più breve del solito e quando la procedura RR non è applicabile. Le tempistiche di valutazione sono ridotte al minimo assoluto (<150 giorni vs. 210 giorni previsti dalla procedura standard al netto dei tempi di risposta delle Compagnie ai quesiti). Nel caso dei vaccini pandemici ad oggi sono state applicate solamente procedure RR.

Altri importanti strumenti regolatori promossi da EMA nell'ambito dell'emergenza CoVID sono:

- possibilità di richiedere un'**estensione delle indicazioni d'uso** (*line extension*) tramite le modalità previste per i prodotti già autorizzati che possono essere riproposti per il trattamento di COVID-19 previa motivazione dell'impatto sulla salute pubblica da parte del proprietario dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC);
- ottenimento dell'**AIC condizionata** nel caso in cui il CHMP ritenga che il rapporto rischio/beneficio del prodotto sia favorevole e le esigenze mediche siano soddisfatte a vantaggio della salute pubblica con disponibilità immediata sul mercato e la completezza dei dati entro 1 anno;
- possibilità di applicazione dei **programmi di uso compassionevole** per rendere disponibili medicinali non autorizzati a livello nazionale;
- uso della **modalità PRIME** (*Priority Medicine*) per ricevere supporto avanzato e precoce per lo sviluppo di trattamenti o vaccini per COVID-19 (EMA, 2020d).

2.1.3. Procedure adottate negli USA

Negli USA gli strumenti regolatori attraverso cui si intende superare le criticità legate all'approvazione regolatoria, prevedono una partnership tra il settore pubblico e privato che è stata pianificata per l'accelerazione degli interventi terapeutici e dello sviluppo dei vaccini per il trattamento di COVID-19 ed è rappresentata da una strategia chiamata ACTIV (*Accelerating COVID-19 Therapeutic Interventions and Vaccines*).

ACTIV si articola su quattro aree di interesse, ognuna delle quali è guidata da un gruppo di lavoro di scienziati che rappresentano il governo, l'industria e il mondo accademico:

- a) standardizzare e condividere i metodi di valutazione pre-clinica per consentirne il confronto e la convalida;
- b) dare priorità e accelerare la valutazione clinica dei candidati terapeutici con potenzialità maggiori;
- c) massimizzare la capacità e l'efficacia degli studi clinici tramite collegamento tra le reti esistenti di sperimentazione clinica;
- d) creazione di una rete collaborativa per condividere informazioni sull'immunità naturale e la risposta immunitaria indotta dal candidato vaccino mediante strumenti innovativi.

Nel contesto epidemico la FDA ha previsto la possibilità di una "Autorizzazione per Uso in Emergenza" (*Emergency Use Authorisation, EUA*) (<https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/mcm-legal-regulatory-and-policy-framework/emergency-use-authorization>). Questo meccanismo consente di facilitare la disponibilità di contromisure mediche, inclusi i vaccini, durante una condizione di emergenza sanitaria pubblica. La FDA può quindi concedere l'uso di prodotti ancora non ufficialmente approvati o con usi differenti da quelli approvati per la diagnosi, il trattamento e la prevenzione di COVID-19.

L'emissione di una EUA è differente dal processo autorizzativo classico di FDA poiché non rappresenta una approvazione; l'EUA viene richiesta dal produttore e la concessione segue la valutazione della totalità delle prove scientifiche disponibili da parte dell'Autorità Competente che ne valuterà l'efficacia ed eventuali rischi e benefici noti o potenziali. Se il prodotto soddisfa gli standard di efficacia e presenta un rapporto rischio/beneficio favorevole, verrà reso disponibile durante l'emergenza. L'EUA richiede un continuo aggiornamento dei dati clinici al fine di ottenere l'approvazione ufficiale (<https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/vaccines/emergency-use-authorization-vaccines-explained>).

Alcuni hanno fatto notare che, in seguito ad una EUA, non esiste una politica chiara per quanto riguarda la rivalutazione e modifica di tali decisioni, con la conseguente necessità di un attento sistema di monitoraggio della sicurezza ed efficacia del vaccino anche in seguito all'approvazione (Avorn *et al.*, 2020).

2.1.4. Procedure adottate dalla World Health Organization

A livello globale, il 31 dicembre 2020 la World Health Organization (WHO) ha inserito nella lista per l'uso in emergenza (*Emergency Use Listing procedure*, EUL) (WHO, 2020a) il vaccino anti-COVID-19 a mRNA "Comirnaty", sviluppato e prodotto da Pfizer/BioNTech, il primo a ricevere questo tipo di validazione. Questo atto consente ai Paesi senza proprie autorità regolatorie o rigorosi mezzi di valutazione per questi vaccini, di poter accelerare i propri processi di approvazione e iniziare a strutturare i programmi di accesso alla vaccinazione per la popolazione secondo una modalità equa. Ciò è particolarmente significativo per favorire un accesso globale alla vaccinazione anti-COVID-19.

Il percorso EUL comporta una costante valutazione dei dati ottenuti degli studi clinici di Fase 2 e 3 nonché dei dati aggiuntivi sostanziali sulla sicurezza, efficacia e qualità e del piano di gestione del rischio del prodotto (WHO, 2020b).

2.1.5. Procedure adottate in Italia

In Italia, lo scenario che caratterizza l'iter autorizzativo dei medicinali per uso umano ha subito un inevitabile rimodellamento delle dinamiche regolatorie, in particolare per quanto riguarda la legislazione che regola le rispettive organizzazioni e competenze dell'AIFA e dell'Istituto Superiore di Sanità, due organi che continuano a lavorare in sinergia, e il ruolo dei comitati Etici (<https://aifa.gov.it/sperimentazioni-cliniche-covid-19>).

Con il Decreto-legge "Cura Italia" del 17 marzo 2020 n.18 all'art. 17 (Italia, 2020a), sono state modificate le modalità di valutazione e approvazione delle Sperimentazioni Cliniche dei farmaci per il trattamento di COVID-19, affidando ad AIFA il suddetto compito. In particolare, la procedura prevede che i protocolli di studio siano preliminarmente valutati dalla Commissione Tecnico Scientifica (CTS) dell'AIFA e successivamente approvati dall'Agenzia (Ufficio Sperimentazione Clinica).

Viene attribuito, inoltre, al **Comitato etico dell'Istituto Nazionale per le Malattie Infettive Lazzaro Spallanzani di Roma**, il ruolo di **Comitato etico unico nazionale** per la valutazione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali per uso umano e dei dispositivi medici per pazienti con COVID-19.

L'8 aprile 2020, è stato emanato il Decreto-legge n. 23: con l'art. 40 (Italia, 2020b) viene aggiunta la possibilità di valutazione preliminare da parte della CTS anche di **studi osservazionali** sui farmaci (cioè gli "studi relativi a farmaci utilizzati nella normale pratica clinica secondo le indicazioni autorizzate"), di **programmi di uso terapeutico compassionevole** (cioè i "programmi presentati, da parte di un'azienda farmaceutica, per l'impiego di medicinali nell'ambito dell'uso compassionevole in più pazienti, sulla base di un protocollo clinico predefinito e identico per tutti i pazienti") e di **studi clinici di Fase 1** previa acquisizione, per questi ultimi, disponibilità del parere favorevole della Commissione dell'ISS (Italia, 2001b) in continuità con il ruolo che riveste ai sensi del DPR 439/2001, art. 7, e secondo una modalità che rimarrà in vigore per tutta la durata dell'emergenza. In questo contesto l'ISS, attraverso gruppi di esperti istituiti *ad hoc* nell'ambito dell'emergenza, in armonia con i tavoli regolatori europei e l'AIFA, promuove audizioni ed emette pareri ai Proponenti che ne facciano richiesta, sulle opzioni terapeutiche proposte dalla comunità scientifica per il trattamento di COVID-19, ivi compresi i vaccini (<https://www.iss.it/sperimentazione-clinica-di-fase-i>).

Nel contesto pandemico la centralizzazione delle approvazioni degli studi clinici per COVID-19 ha reso possibile la riduzione di un iniziale esteso utilizzo di medicinali fuori indicazione terapeutica (uso *off-label*)

convogliandolo in protocolli clinici con maggiori garanzie di rigore metodologico e di prescrizione etica per i pazienti.

La lista aggiornata delle sperimentazioni approvate, è costantemente aggiornata sul sito istituzionale dell'Agenzia (<https://aifa.gov.it/sperimentazioni-cliniche-covid-19>).

Altra importante deroga riguarda i requisiti previsti dalle regole vigenti per l'attivazione dei **centri per le sperimentazioni cliniche di Fase 1 nell'ambito delle infezioni da COVID-19**. In considerazione dell'urgenza e dell'importanza degli studi di Fase 1, con particolare riferimento a quelli sui vaccini, l'AIFA su proposta dell'Ispettorato GCP (*Good Clinical Practice*: buona pratica clinica), ha indicato con la Determina 564/2020 (AIFA, 2020b) un elenco di requisiti ridotti che devono essere soddisfatti da parte di un centro clinico, in modo da permettere l'avvio di sperimentazioni cliniche di Fase 1 COVID-19 nel più largo numero possibile di strutture sanitarie.

In definitiva il percorso di approvazione è stato reso più snello permettendo l'approvazione dei progetti che abbiano ricevuto un parere favorevole da parte della CTS, di AIFA e del Comitato etico dell'Istituto Lazzaro Spallanzani in centri clinici che possono partecipare alla Fase 1 con un ridotto numero di requisiti sufficienti a garantire la sicurezza. I centri che, oltre all'Istituto Nazionale per le Malattie Infettive Lazzaro Spallanzani di Roma, sono coinvolti nello studio, sono inseriti come satelliti e i relativi comitati etici di riferimento non sono formalmente chiamati ad esprimersi, essendo valido esclusivamente il parere unico del comitato etico nazionale. Il percorso autorizzativo così configurato ha consentito di ottenere l'approvazione da parte del Comitato etico in tempi molto rapidi.

3. Criteri di etica per la sperimentazione di vaccini anti-COVID-19

Elementi principali

- Le sperimentazioni di vaccini anti-COVID-19 devono essere conformi ai criteri di etica che si applicano a qualsiasi sperimentazione clinica. Tali criteri sono enunciati in un vasto patrimonio di documenti a livello nazionale e internazionale.
- Nelle emergenze pandemiche l'applicazione di alcuni di tali criteri può essere difficoltosa. Occorre particolare attenzione nel bilanciare la necessità di rigore sia nella metodologia scientifica, sia di rispetto dei criteri di etica. Non sono ammesse deroghe né nella scientificità, né nell'eticità.
- Particolarmente critico è l'uso del placebo. Vale la regola generale che non dovrebbe essere ammesso l'uso del placebo quando è disponibile un prodotto efficace. Deroghe a tale regola sono ammissibili solo entro i limiti stabiliti nei documenti di riferimento, tra cui la Dichiarazione di Helsinki.
- Nelle situazioni di emergenza occorre particolare attenzione anche a informazione, consenso, accesso ai benefici derivanti dalla sperimentazione.
- Nell'emergenza della pandemia di COVID-19 sono state previste sperimentazioni con infezione intenzionale di volontari sani. Tale pratica, che desta gravi perplessità sotto il profilo etico, potrebbe essere eventualmente ammissibile in alcune circostanze eccezionali, ma risulta inaccettabile nel caso specifico di sperimentazioni di vaccini anti-COVID-19.

3.1. Cenni ai criteri generali di etica della sperimentazione

La ricerca di un vaccino anti-COVID 19 ha come obiettivo ultimo l'eradicazione della malattia: questo si traduce non solo nella possibilità di proteggere il maggior numero di persone dalle manifestazioni più severe di SARS-Cov-2, ma di spezzare la catena del contagio offrendo alla popolazione l'opportunità di essere protetta poiché immune dal virus.

In un contesto emergenziale globale in cui il virus può continuare a circolare, a mutare o ad infettare altre specie animali, le sperimentazioni di vaccini anti-COVID-19 richiamano non solo la necessità di uno sforzo collettivo, ma sottolineano il fatto che il bene della comunità passa attraverso il contributo e il coinvolgimento del singolo: ogni individuo può farsi responsabilmente carico degli altri garantendo per la propria parte la tutela della salute collettiva.

Da parte loro, i soggetti responsabili della valutazione e conduzione delle sperimentazioni dei vaccini devono sempre garantire che i singoli partecipanti, così come la collettività, siano fini della ricerca e non semplici strumenti per il raggiungimento di obiettivi esplicitati nei protocolli.

Il primato della persona sull'interesse della società è un fondamento dell'etica della ricerca riconosciuto, ad esempio dalla Dichiarazione di Helsinki della World Medical Association (art. 8), e dalla Convenzione sui Diritti dell'Uomo e la Biomedicina del Consiglio d'Europa (art. 3).

Questo principio generale offre la chiave di lettura per interpretare i principi di etica nella sperimentazione, riportati nel vasto patrimonio di documenti prodotti già dalla metà del secolo scorso da organizzazioni mediche e non, a livello nazionale e internazionale.

La cornice normativa di riferimento, nel panorama internazionale, è fornita dai testi veri e propri di *hard law* – tra i quali per la nostra tematica spicca la Convenzione sui Diritti dell’Uomo e la Biomedicina (cosiddetta Convenzione di Oviedo) del 1997 (CoE, 1997) alla quale anche l’Italia ha aderito sebbene risulti ancora da depositare lo strumento di ratifica approvato dal Parlamento sin dal 2001 (Italia, 2001a) – e testi che, pur nascendo nell’ambito delle Nazioni Unite, vanno considerati di *soft law* e orientativi anziché normativi, come le due Dichiarazioni adottate dall’UNESCO (United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization) nel 1997 (Dichiarazione sul Genoma Umano e i Diritti dell’Uomo) (UNESCO, 1997) e nel 2005 (Dichiarazione su Bioetica e Diritti Umani) (UNESCO, 2005).

Vi sono poi fonti regolatorie di rango non direttamente giuridico-politico, maturate in sede scientifica e medica a partire dal cosiddetto Codice di Norimberga (NMT, 1946), che costituisce il precedente storico della Dichiarazione di Helsinki (WMA, 1964). Tale Dichiarazione della *World Medical Association* (WMA, Associazione Medica Mondiale), redatta per la prima volta ad Helsinki nel 1964 e successivamente sottoposta a varie revisioni e aggiornamenti fino all’ultima versione, approvata nel 2013 a Fortaleza, è il testo di riferimento etico-scientifico per la sperimentazione su esseri umani.

A tali documenti si affiancano numerosi testi di diversa classificazione e valore regolatorio, come il noto “Belmont Report” (Belmont Report, 1979), di origine accademica ma di riconosciuto prestigio nel dibattito bioetico internazionale, e soprattutto le “International Ethical Guidelines for Health-related Research Involving Humans”, elaborate dal *Council for International Organizations of Medical Sciences* (CIOMS, 2019) in collaborazione con la WHO.

Pur con differenze anche notevoli, vi sono alcuni principi ricorrenti in questi documenti che possono costituire un’utile bussola di riferimento: il già citato primato del bene della persona sugli interessi della scienza e della società, la libertà di ricerca scientifica (sotto disposizioni giuridiche che assicurino la protezione dell’essere umano), la protezione della persona nella sua dignità e integrità, la massimizzazione di benefici e la minimizzazione di rischi, il rispetto per l’autonomia e il consenso informato, la protezione della *privacy* e della riservatezza dei dati personali, la tutela delle persone vulnerabili, l’equo accesso alle cure, il rifiuto di ogni forma di discriminazione, la non-commercializzazione del corpo umano e delle sue parti, la protezione dell’integrità delle generazioni future, la revisione indipendente e il rispetto della giustizia nelle ricerche transnazionali.

Particolarmente rilevante è la selezione dei soggetti da includere nelle sperimentazioni. Essa deve essere equa e strettamente connessa agli obiettivi scientifici dello studio e non ad altri fattori. Tutti i soggetti devono poter partecipare, senza alcuna esclusione, a meno che sia provato un rapporto beneficio-rischio sfavorevole. L’esclusione di persone considerate vulnerabili dalla sperimentazione è contraria al principio di giustizia, poiché le priverebbe di ogni speranza di cura nel momento in cui non esistesse altro trattamento disponibile.

In Italia gli stessi principi trovano un riconoscimento giuridico di altissimo rango nelle disposizioni della Costituzione repubblicana, tra le quali possiamo specificamente richiamare:

- la libertà personale del volontario e del paziente (deducibile dal tenore generale degli art. 2 e art. 13 Cost.);
- l’uguaglianza e pari dignità di ogni essere umano, che impongono, soprattutto in campo biomedico, l’adozione di criteri selettivi non discriminatori (art. 3 Cost.);
- il diritto alla salute (art. 32 Cost.), come diritto del singolo e come interesse della collettività per promuovere la salute dell’intera popolazione;
- il principio di solidarietà sociale (art. 2 Cost.);
- la libertà di ricerca scientifica (art. 33 Cost.);
- la libertà di iniziativa economica delle imprese (art. 41 Cost.).

3.2. Etica della ricerca in emergenza e vaccini COVID-19

Nel contesto di un'epidemia, i requisiti etici sostanziali di etica della ricerca sono gli stessi validi in contesti ordinari. Tuttavia, le circostanze in cui si svolgono le sperimentazioni possono creare difficoltà nell'applicazione dei principi stessi agli studi in corso.

La linea guida sulla ricerca in situazioni di disastro e nelle epidemie nel documento del CIOMS *International Ethical Guidelines for Health-related Research Involving Humans* (CIOMS, 2019) mette in evidenza come la conduzione della ricerca in queste situazioni sollevi importanti sfide quali la necessità di generare conoscenza velocemente, mantenere la fiducia del pubblico e risolvere ostacoli pratici per implementare la ricerca. Queste sfide devono essere attentamente bilanciate con la necessità di assicurare la validità scientifica della ricerca e sostenere principi etici nella sua condotta. Ricercatori, sponsor, organizzazioni internazionali e comitati etici di ricerca e altri stakeholder rilevanti dovrebbero assicurare che:

- gli studi siano disegnati in modo da produrre risultati validi scientificamente;
- i partecipanti siano selezionati in modo equo e una adeguata giustificazione sia data quando particolari popolazioni sono incluse o escluse, per esempio gli operatori sanitari;
- i potenziali oneri e benefici della partecipazione alla ricerca e i possibili benefici della ricerca siano equamente distribuiti;
- siano individuati realisticamente i rischi e i potenziali benefici individuali di interventi sperimentali, soprattutto quando sono nelle prime fasi di sviluppo;
- le comunità siano attivamente impegnate nella pianificazione degli studi al fine di garantire la sensibilità culturale, pur riconoscendo e affrontando le sfide pratiche associate;
- il consenso informato individuale dei partecipanti sia ottenuto anche in una situazione di costrizione, a meno che non siano soddisfatte le condizioni per una legittima rinuncia al consenso informato;
- i risultati della ricerca siano diffusi, i dati siano condivisi e qualsiasi intervento effettivo sviluppato o le conoscenze generate siano rese disponibili alle comunità coinvolte.

Nel contesto specifico della ricerca del vaccino anti-COVID 19, come già descritto nei capitoli precedenti, l'attesa nel mondo intero di un vaccino efficace e l'intensa pressione clinica, economica e politica hanno indotto una revisione delle procedure regolatorie per i candidati vaccini COVID-19. L'eccezionalità dell'emergenza COVID-19 ha anche indotto a prevedere pratiche che, in condizioni ordinarie, sarebbero considerate inammissibili, quali i "challenge studies", nei quali un gruppo di volontari è infettato deliberatamente.

3.3. Sperimentazione dei vaccini anti-COVID-19 e uso del placebo

Ad oggi sono stati avviati, o sono in fase di avvio, studi di efficacia di diversi vaccini anti-COVID-19, di cui alcuni hanno già ottenuto l'approvazione in emergenza delle agenzie regolatorie di diversi Paesi.

Secondo le prime indicazioni della FDA per l'industria per lo sviluppo dei vaccini anti COVID-19, gli studi sui vaccini devono essere sempre randomizzati, in doppio cieco, e controllati con placebo (FDA, 2020b), ma è probabile che l'approvazione dei primi vaccini determini un cambiamento di questa richiesta, rendendo l'uso del placebo nei nuovi studi meno accettabile.

Essendo più facile confrontare l'efficacia di un vaccino rispetto al placebo che non rispetto ad un altro vaccino, gli studi con placebo richiedono il coinvolgimento di un numero decisamente inferiore di partecipanti e per un periodo più breve, e dunque anche l'impiego di un numero inferiore di risorse.

Il controllo con placebo inoltre facilita la valutazione degli eventi avversi ed evita il verificarsi di effetti confondenti sull'incidenza della malattia dovuti all'intervento nel gruppo di controllo (Kahn *et al.*, 2020).

A questo proposito è opportuno ricordare i criteri stabiliti agli art. 33 e 34 della già menzionata Dichiarazione di Helsinki della WMA (WMA, 1964):

“Uso del placebo – 33: I benefici, i rischi, il carico e l'efficacia di un nuovo intervento deve essere testata contro quella del miglior intervento dimostrato come tale, eccezion fatta per i seguenti casi:

- quando non esiste un intervento valido, l'uso del placebo o di nessun intervento è accettabile;
- quando per convincenti e scientificamente solide ragioni metodologiche l'utilizzo di un intervento meno efficace come l'uso del placebo o di nessun intervento è necessario a determinare l'efficacia o la sicurezza di un trattamento. I pazienti che ricevono qualsiasi intervento medico meno efficace rispetto a quello dimostrato come tale, ricevono il placebo o nessun intervento, non dovranno essere esposti a rischi aggiuntivi irreversibili o a seri danni come conseguenza del non aver ricevuto il miglior trattamento disponibile. Dovrebbe essere adottata una estrema cura nell'evitare l'abuso (uso non corretto) del placebo.”

“Disposizioni post studio – 34: Nell'avanzamento di uno studio clinico, lo sponsor, i ricercatori e i governi dei paesi coinvolti dovrebbero adottare delle disposizioni per gli accessi post-studio per tutti i partecipanti che necessitano di un intervento identificato come vantaggioso durante lo studio clinico. Queste informazioni dovrebbero anche essere divulgate ai partecipanti nel momento in cui si chiede il consenso informato.”

L'obiezione maggiore all'uso del placebo nasce quando si ritiene che il vaccino sperimentale sia altamente efficace contro una malattia letale. In questo caso, secondo alcuni, i ricercatori avrebbero il “dovere di salvare” i partecipanti ad una sperimentazione fornendo loro il vaccino in studio. Questo dovere tuttavia non si applica agli studi clinici se l'intervento in esame non è ancora autorizzato, è di efficacia non dimostrata e non esiste un intervento alternativo efficace (Millum *et al.*, 2018).

Nella sperimentazione dei vaccini anti-COVID-19 dunque, l'autorizzazione di un vaccino solleva problematiche etiche rilevanti per la prosecuzione degli studi già avviati ma anche per la progettazione dei nuovi studi. Per quanto riguarda gli studi avviati ci si può chiedere se sia giusto e lecito continuare una sperimentazione in cieco, o se le persone nel gruppo placebo debbano essere informate dell'intervento ricevuto e ricevere immediatamente il vaccino. Per quanto riguarda la progettazione di studi futuri si pone il problema di prevedere o meno la presenza di un braccio placebo quando sono disponibili vaccini efficaci.

3.3.1. Prosecuzione degli studi in corso

Secondo Eyal e Lipstich, in seguito all'approvazione di un vaccino, la decisione di offrire a tutti i partecipanti ad una sperimentazione il vaccino approvato è incompatibile con la possibilità per lo studio di produrre risultati validi, che è un requisito fondamentale della ricerca (Eyal *et al.*, 2020a).

Una posizione simile è stata espressa dal gruppo di lavoro WHO sulla valutazione dei vaccini anti-COVID-19 (WHO, 2021) secondo cui, nelle condizioni attuali, l'apertura del cieco per i partecipanti che desiderino ottenere un vaccino sperimentale approvato non dovrebbe costituire un obbligo etico per i responsabili delle sperimentazioni, poiché in seguito alla distribuzione del vaccino i dati osservazionali ottenuti da studi non randomizzati fornirebbero risposte inaffidabili e fuorvianti sulla sicurezza e l'efficacia.

Sulla stessa linea, l'ICMRA ha rilasciato uno *Statement on continuation of vaccine trials* in cui si raccomanda che gli studi in corso proseguano i follow-up come inizialmente pianificato nei protocolli (per almeno uno o più anni) e venga mantenuta fin quando possibile la valutazione dei soggetti randomizzati nel gruppo che riceve la vaccinazione e nel rispettivo gruppo di controllo (ICMRA, 2020c).

Secondo i sostenitori della prosecuzione degli studi controllati con placebo, nella valutazione di benefici e rischi della prosecuzione bisogna distinguere le finalità degli studi sui vaccini, che sono interventi preventivi, dalle finalità degli studi terapeutici.

Mentre in un *trial* terapeutico i partecipanti nel gruppo placebo, essendo malati e non ricevendo un intervento che li potrebbe curare sono esposti ad un rischio, nello studio di un vaccino i partecipanti al gruppo placebo sono soggetti sani che non ricevono un intervento protettivo nei confronti di una possibile infezione, e dunque sono esposti ad un rischio solo eventuale, e comunque ipotetico come il contagio in cui può incorrere qualunque altro soggetto, anche non partecipante ad una sperimentazione vaccinale. Inoltre, nel caso di SARS-CoV-2, i partecipanti allo studio per un vaccino hanno altri strumenti a disposizione per proteggersi, come il lavaggio delle mani, l'uso delle mascherine e il distanziamento sociale.

Infine, il rischio di contagio per i partecipanti nel ramo placebo potrebbe variare con il livello di prevalenza e di incidenza del virus in un determinato periodo e l'effetto di "immunità di gregge" ottenuto somministrando il vaccino ai partecipanti nel braccio attivo.

Una posizione diversa è stata espressa da alcuni bioeticisti nordamericani. Secondo Christine Grady, ad esempio, se i primi risultati dello studio di un candidato vaccino anti-COVID-19 portassero alla sua autorizzazione in emergenza (EUA), i partecipanti a quella sperimentazione avrebbero il diritto di sapere se hanno ricevuto un placebo o un vaccino efficace e dunque sarebbe giusto interrompere il cieco (Cohen, 2020a).

Dello stesso avviso Arthur Caplan, secondo cui, essendovi stati dei decessi nel gruppo placebo di alcune sperimentazioni, presumibilmente evitabili se i partecipanti avessero ricevuto il vaccino, a livello etico l'apertura del cieco è l'unica possibilità, anche se renderà impossibile il confronto dei diversi bracci dello studio nel lungo periodo.

Sempre secondo Caplan, per ridurre gli effetti negativi per la ricerca sarebbe necessario continuare a seguire i partecipanti usciti dalla sperimentazione, anche se non è chiaro se le aziende produttrici dei vaccini abbiano i mezzi per rintracciare tutti i partecipanti che decidano di abbandonare uno studio (Weintraub, 2020).

Di fatto, nel momento in cui vaccini sicuri ed efficaci sono già in uso in diversi paesi, che procedono verso la copertura universale della propria popolazione, diventa difficile chiedere alle persone di rinunciare al beneficio di un vaccino disponibile per continuare a partecipare a studi clinici o per partecipare a nuovi studi.

Gli studi finora pubblicati presentano risultati di analisi ad interim e sono stati registrati con procedure temporanee di emergenza.

Appare quindi utile e plausibile che questi studi vengano completati secondo il protocollo approvato, ma senza interferire con le strategie vaccinali del paese ove sono residenti. Dunque, se un partecipante ad uno studio verrà chiamato dal suo servizio vaccinale, sarà giusto rompere il codice di assegnazione del singolo uscito dallo studio e vaccinarlo se appartiene al braccio placebo.

Lo studio in questo modo potrà proseguire, seppure indebolito dalle uscite, fino al termine previsto.

Le campagne vaccinali in corso avranno bisogno di tempi lunghi per la copertura di intere popolazioni, quindi la probabilità che vengano estese ai partecipanti a studi vaccinali potrebbe essere bassa per l'anno in corso, mentre sarà alta per anziani e individui a rischio appartenenti a classi prioritarie per le strategie vaccinali.

3.3.2. Progettazione dei nuovi studi

Accanto alle iniziative delle principali aziende farmaceutiche e biotecnologiche, supportate da ingenti finanziamenti pubblici di programmi di singoli Paesi o a livello internazionale, gruppi accademici e piccole e medie imprese del settore stanno avanzando lungo un percorso più lento e convenzionale.

Sebbene l'avvio di una sperimentazione clinica per ogni candidato vaccino possa in teoria comportare un impiego di risorse non produttivo, l'importanza di avere un'ampia selezione di vaccini disponibili o in fase di sviluppo è ampiamente riconosciuta dalla comunità scientifica, e la ricerca concomitante di diversi vaccini è ritenuta un vantaggio per la collettività (Callaway, 2020b).

Allo stato attuale, sono molteplici gli aspetti che potrebbero rendere un vaccino migliore di altri: la capacità di prevenire la comparsa di sintomi più o meno severi, la durata della protezione nel tempo, l'efficacia e sicurezza in diverse fasce di popolazione (es. persone giovani e/o anziane), la bassa reattogenicità, il numero di dosi richieste e soprattutto la capacità di impedire la trasmissione dell'infezione. Altre caratteristiche che potrebbero rendere un vaccino interessante sono fattori logistici come le caratteristiche di conservazione nella catena del freddo.

La presenza di più produttori di vaccini nel contesto di una epidemia offre anche il vantaggio di una maggiore sicurezza nella catena di approvvigionamento e impedisce l'instaurarsi di situazioni di monopolio con conseguente lievitazione dei prezzi (CEPI, 2019).

Per tutti questi motivi è stato affermato che l'approvazione di un primo vaccino non dovrebbe fermare la ricerca di altri vaccini potenzialmente migliori (Cohen, 2020a).

Tuttavia, per i nuovi studi non si intravede altra possibilità eticamente accettabile che modelli di studi comparativi tra nuovi prodotti e vaccini già approvati.

I nuovi studi sui vaccini potranno procedere per fasi distinte e in studi separati, oppure far parte di un unico studio comparativo di vaccini candidati, in linea ad esempio con la proposta del gruppo di ricerca e sviluppo della WHO per una grande piattaforma internazionale adattativa di sperimentazione di vaccini candidati anti COVID-19 (WHO, 2020c).

Le piattaforme adattative per lo studio dei vaccini, progettate per studiare più vaccini contemporaneamente, prevedono la possibilità di avviare o interrompere i diversi "bracci" in studio sulla base di un algoritmo decisionale predefinito (Angus *et al.*, 2019). Molte di queste piattaforme usano regole di "randomizzazione adattativa alla risposta", assegnando il maggior numero di partecipanti ai trattamenti con risultati più favorevoli e prevedendo la cessazione in caso di futilità.

3.4. Partecipazione dei volontari e consenso informato

L'autorizzazione e messa in commercio dei primi vaccini crea inevitabilmente delle difficoltà nella prosecuzione delle sperimentazioni esistenti, determinando la decisione da parte dei partecipanti di decidere di uscire dallo studio e richiedere la somministrazione del vaccino autorizzato.

Una possibilità per evitare l'abbandono da parte dei partecipanti, se la sperimentazione fosse ancora in corso, sarebbe spiegare ai partecipanti l'importanza e il valore sociale della continuazione dello studio in cieco in modo che possano liberamente decidere se proseguire la partecipazione allo studio nella prospettiva, a sperimentazione ultimata, di ricevere il vaccino più efficace.

Ad un livello macro, la possibilità di mantenere i partecipanti nello studio dipenderà dal rapporto di fiducia e trasparenza che si dovrebbe instaurare tra la scienza e la società, mentre per le specifiche sperimentazioni sarà fondamentale la qualità del consenso informato ottenuto in fase di avvio dello studio stesso e l'efficacia

della informazione ricevuta nell'evitare il cosiddetto "fraitendimento terapeutico", ovvero l'illusione da parte del partecipante di una garanzia di efficacia del vaccino in studio.

In ogni caso, la decisione di proseguire la partecipazione allo studio deve essere libera e informata, e non può essere imposta. Per i nuovi studi il consenso, per essere realmente valido e basato su adeguata informazione, dovrà descrivere le complessità dello studio e includere, oltre alle informazioni relative alla natura sperimentale del vaccino in studio, ai benefici e rischi noti e non noti dei diversi vaccini, al disegno dello studio e alla possibilità di ricevere un placebo, alle alternative disponibili e alla volontarietà della partecipazione, anche la possibilità di lasciare liberamente lo studio e la possibilità che alcuni bracci dei vaccini in studio siano interrotti, tra cui il proprio, con una spiegazione delle possibilità di partecipare o meno successivamente ad altre sperimentazioni e/o di ricevere un vaccino efficace. Il consenso informato dovrebbe essere dinamico, e offrire la possibilità ai partecipanti di un aggiornamento sull'andamento degli studi in corso, compreso il proprio.

Infine, la decisione di proseguire o meno la partecipazione allo studio dipenderà dalla reale disponibilità di un vaccino nei diversi Paesi e sistemi sanitari coinvolti. In uno scenario simile, gli studi potrebbero proseguire più facilmente nei Paesi dove i vaccini approvati non siano ancora disponibili.

3.5. Challenge studies

Gli "Human Challenge Studies" (HCS) o "Controlled Human Infections" (CHIs), sono sperimentazioni cliniche nel cui disegno è previsto che i partecipanti, sani, vengano intenzionalmente contagiati con un organismo patogeno infettivo che può essere somministrato in diversi modi: in forma naturale, adattata o attenuata, con maggiore o minore patogenicità, o anche geneticamente modificato (WHO, 2016b).

Si tratta di pratiche che hanno segnato l'inizio dello studio delle malattie infettive fin dal XVII secolo: rappresentativo e assai noto è l'episodio in cui nel 1796 Edward Jenner inoculò a James Phipps, il figlio di otto anni del suo giardiniere, il vaiolo bovino – da cui il nome "vaccinazione", esponendolo successivamente al vaiolo umano, da cui il piccolo rimase immune.

Mediante gli HCS sono state studiate diverse patologie, fra le quali influenza, colera, dengue, malaria (Roestenberg *et al.*, 2018). Si stima che dalla seconda guerra mondiale a oggi siano stati coinvolti nei HCS circa 40.000 volontari nei Paesi sviluppati (*High Income Countries*), rispetto ai 400 dei Paesi in via di sviluppo (*Low- and Middle-Income Countries*), dove queste patologie sono endemiche (Jamrozik *et al.*, 2020). Gli HCS sono studi segnati anche da "esperimenti infami", come la somministrazione del virus dell'epatite a bambini con disabilità mentali nella Willowbrook State School, New York, negli anni '50 e '60 (Roestenberg *et al.*, 2018), o anche gli esperimenti sui prigionieri di guerra durante la seconda guerra mondiale nei programmi di ricerca tedeschi e giapponesi (Jamrozik *et al.*, 2020): proprio dal processo di Norimberga contro i medici nazisti, autori di alcuni degli esperimenti più atroci nei campi di sterminio, sono nati il Codice di Norimberga (NMT, 1946) e poi la Dichiarazione di Helsinki della WMA e successive modifiche e integrazioni (WMA, 1964) per la regolamentazione della ricerca sugli esseri umani, più sopra richiamati.

Il tema è tornato al centro della discussione internazionale con la pandemia da COVID-19, alla fine di marzo 2020, per via della proposta di utilizzare questo tipo di studi allo scopo di sviluppare vaccini efficaci contro il nuovo coronavirus (Eyal *et al.*, 2020b). Da allora la letteratura dedicata ha visto un dibattito vasto e acceso (Shah *et al.*, 2020a); la WHO ha proposto criteri etici per HCS per COVID-19 (WHO, 2020d) ed è stata creata *1Daysooner* (<https://www.1daysooner.org/>), una piattaforma di riferimento per sostenitori degli HCS e per volontari disponibili a partecipare.

Al di là del dibattito teorico, ad oggi i soli HCS previsti per COVID-19 sono quelli relativi a un progetto governativo britannico, con finanziamento di £ 33.600.000, che si propone come primo passo quello di

stabilire la dose minima di SARS-CoV-2 necessaria a indurre l'infezione. Lo studio è condotto in *partnership* con l'*Imperial College of London*, hVIVO e la Royal Free London NHS Foundation Trust (Gov.UK, 2020)².

Gli HCS possono essere finalizzati sia a sperimentare vaccini e terapie, sia a comprendere meglio l'evoluzione della patologia infettiva e della risposta immunitaria, specie nel suo insorgere (WHO 2020).

Per quello che riguarda in particolare gli HCS per i vaccini, è bene ricordare la differenza con le sperimentazioni usuali. In entrambe le procedure ai volontari si somministra il vaccino da sperimentare: successivamente, nelle sperimentazioni normali i volontari vengono esposti al contagio naturale, mentre negli HCS vengono infettati deliberatamente. In alcuni disegni di HCS diversi volontari ricevono, in fase preliminare, dosi differenti di agente patogeno, al fine di individuare quella più adeguata alla sperimentazione successiva del vaccino (Eyal, 2020; Callaway, 2020c).

I sostenitori degli HCS adducono come motivazioni innanzitutto la possibilità di velocizzare i tempi delle sperimentazioni, in generale, e per COVID-19 in particolare. Ciò sarebbe di estrema importanza per svilupparne i vaccini: permetterebbe di evitare la Fase 3 e di abbreviarne, quindi, l'autorizzazione (Eyal *et al.*, 2020). Gli HCS consentono, infatti, di utilizzare al massimo un centinaio di volontari, contro le decine di migliaia necessarie per la usuale procedura, e richiedono anche un tempo inferiore per valutare l'efficacia del vaccino, dato che non è necessario attendere che l'esposizione avvenga naturalmente. Processi più veloci faciliterebbero il confronto fra più vaccini, individuando quindi i più promettenti in tempi più rapidi rispetto a quelli necessari per le normali sperimentazioni cliniche, con indicazioni decisive per guidare poi i processi di produzione e distribuzione: un problema particolarmente sentito riguardo a COVID-19, dove le strategie vaccinali in corsa sono decine. Abbreviare i tempi in termini così significativi implica non solamente un risparmio importante di vite umane, ma anche un più celere rientro delle misure di contenimento della pandemia, i cui costi anche economici e sociali verrebbero quindi ridotti significativamente.

I sostenitori degli HCS ne rivendicano un elevato valore sociale, innanzitutto per i vantaggi appena enunciati, ma anche per l'aumento delle conoscenze sulle patologie studiate (Shah *et al.*, 2020b), per le possibilità di sviluppare modelli di infezione, e per le dinamiche che questi studi innescano, come ad esempio le ricadute sulle future ricerche e pratiche di salute pubblica (Rid *et al.*, 2020).

Sono, però, problematici i profili etici, che non sono mai separabili dalla qualità scientifica della sperimentazione, al di là dei suoi benefici sociali, economici, politici. Secondo una prospettiva che, distinguendo ma non separando nell'attività medica la dimensione di ricerca da quella di cura quando si tratta di interventi sugli esseri umani, l'intero metodo degli HCS è destituito di legittimità, perché i volontari sani che vengono infettati sono trattati quali oggetti sperimentali, perdendo così il doveroso riconoscimento della loro dignità personale. In questa prospettiva, solamente il permanente rispetto del principio terapeutico garantirebbe l'eticità della sperimentazione sugli esseri umani, sia nelle sperimentazioni su terapie che in quelle su vaccini, in conformità con quanto nella "Convenzione sui Diritti dell'Uomo e la Biomedicina", che all'art. 2, dedicato al "Primato dell'essere umano" e già evocato in questo documento, recita: "L'interesse e il bene dell'essere umano debbono prevalere sul solo interesse della società o della scienza". In altre parole il valore di ciascun essere umano non può essere sacrificato in nome dell'interesse collettivo.

Ammettendo, viceversa, una concezione della medicina inclusiva anche di pratiche intenzionalmente rischiose, come l'esposizione di volontari sani a virus poco conosciuti e per i quali ancora non sono state validate cure sicure ed efficaci, il dibattito etico-scientifico si fa più articolato. Coloro che sono favorevoli agli HCS ritengono che non vi siano differenze sostanziali con le altre sperimentazioni (Shah *et al.*, 2020a; Steel *et al.*, 2020), o che per lo meno non ve ne siano fra i rischi di questi studi e i volontari arruolati nella Fase 1

² È del 17 febbraio 2021, mentre il presente rapporto è ultimato per la pubblicazione, la notizia dell'approvazione dello studio UK COVID Challenge da parte del Research Ethics Committee istituito specificamente per le sperimentazioni riguardanti COVID-19 dalla Human Research Authority del Regno Unito (<https://www.gov.uk/government/news/worlds-first-coronavirus-human-challenge-study-receives-ethics-approval-in-the-uk>).

delle sperimentazioni cliniche, dove persone sane si sottopongono alle sperimentazioni senza riceverne benefici diretti (Roestenberg, 2018): il problema si limiterebbe quindi a individuare le criticità specifiche per gli HCS, trovare soluzioni per ridurle, e regolamentare conseguentemente tali studi. Questi autori convergono sul fatto che eventuali disegni di HCS abbiano un elevato valore sociale, e siano eticamente accettabili se implicano (WHO, 2020d; Shah *et al.*, 2020b):

- a) adeguato razionale scientifico;
- b) profili ragionevoli del rapporto rischi/benefici: a tal fine vanno identificati i rischi e minimizzati, assicurandosi che siano eticamente accettabili;
- c) la consultazione e il coordinamento fra le istituzioni – regolatorie, sanitarie, politiche, scientifiche – così come il coinvolgimento dell'opinione pubblica;
- d) una selezione adeguata dei siti di sperimentazione e dei partecipanti;
- e) un rigoroso consenso informato;
- f) proporzionalità nei compensi.

Per COVID-19 significherebbe, in sintesi, arruolare giovani senza co-morbilità, cioè le categorie che allo stato attuale delle conoscenze mostrano minore mortalità e minore probabilità di ammalarsi; i volontari dovrebbero essere isolati per tutto il periodo in cui, infettati, potrebbero essere contagiosi. Questi accorgimenti costituirebbero una minimizzazione del rischio personale e sociale, soddisfacendo quindi uno dei requisiti etici fondamentali delle sperimentazioni. I volontari, inoltre, andrebbero reclutati nei Paesi in cui c'è già un rischio elevato di contagio: in questo modo sarebbe meno grave il rischio aggiuntivo a cui si sottoporrebbero infettandosi deliberatamente.

Dovrebbe anche essere garantita la massima protezione per gli operatori coinvolti nella sperimentazione, che oltre al personale sanitario comprendono anche i ricercatori impegnati nei laboratori di sicurezza adeguata (*Biosafety Level 3*) per coltivare i virus che poi saranno somministrati (Deming, 2020). Deve anche essere massima la disponibilità di terapie per i volontari, qualora si ammalassero. Tutte le risorse impiegate non dovrebbero essere sottratte a quelle riservate alla cura delle popolazioni circostanti, colpite dal contagio. I sostenitori degli HCS paragonano i volontari di queste sperimentazioni ai donatori viventi di organi, equiparandone in qualche modo i rischi e giustificando la loro partecipazione alle sperimentazioni come forma di "altruismo estremo".

Dall'altra parte, coloro che si oppongono a questo tipo di sperimentazioni, limitando i loro argomenti alle sperimentazioni vaccinali, innanzitutto sottolineano il rischio inevitabilmente maggiore che i volontari corrono rispetto a chi si arruola nelle sperimentazioni usuali. Entrambe le categorie di soggetti sperimentali, indubbiamente, si sottopongono al rischio della sperimentazione vaccinale, ma gli HCS aggiungono anche quello dovuto all'infezione intenzionale (che tra l'altro potrebbe venir provocata anche con organismi diversi da quello naturale): il contagio naturale nella popolazione, e quindi anche negli arruolati nelle sperimentazioni tradizionali, potrebbe anche non avvenire, o avvenire in modo più lieve rispetto a quello deliberato. L'infezione volontaria richiede, quindi, una consapevolezza piena da parte del volontario, cioè un consenso informato specialmente accurato in proporzione a questi rischi aggiuntivi. Esigenza, quest'ultima, chiaramente difficile da conciliare con un disegno sperimentale relativo ad un virus ancora poco conosciuto e per il quale non esistono trattamenti validati.

Oltre alle criticità etico-scientifiche sollevate dall'aumento dei rischi per i pazienti, emergono anche, nelle argomentazioni degli studiosi che si oppongono agli HCS, obiezioni di natura metodologica. Se è vero infatti che la modalità di selezione dei volontari produce significativi vantaggi perché consente di arruolare un numero drasticamente inferiore di persone, che per di più verranno reclutate tra quelle più giovani e sane (diminuendo quindi proporzionalmente il rischio di esporre al nuovo coronavirus un numero molto maggiore

di volontari, come sarebbe richiesto nelle normali sperimentazioni cliniche con il doppio cieco), è anche vero che proprio questa selezione potrebbe inficiare la validità generale dei risultati, facendo venire meno la principale motivazione a supporto degli HCS: la selezione di un numero così basso di partecipanti rende più difficile far emergere gli eventi avversi meno frequenti, e la selezione delle fasce di età meno vulnerabili al SARS-CoV-2 potrebbe nascondere le dinamiche tipiche del virus presso la popolazione anziana, invalidando l'utilizzabilità stessa dei risultati del *trial*, e dunque il motivo principale per cui converrebbe fare ricorso agli HCS, cioè la velocizzazione delle sperimentazioni.

Inoltre, se fra le motivazioni degli HCS c'è la miglior conoscenza dell'infezione, anche allo scopo di costruire un modello, è necessario chiedersi quando iniziare a curare gli eventuali volontari che si ammalano, considerando che un'interruzione precoce della malattia impedisce sicuramente di approfondire le dinamiche dell'infezione. Occorre chiedersi a che punto mettere il limite oltre il quale non spingersi con il decorso della patologia deliberatamente provocata. Ci si deve anche chiedere quali sintomi debbano presentarsi, e con quale intensità, per attivare la reazione terapeutica. Il problema è particolarmente importante per COVID-19, dove peraltro molti contagiati sono asintomatici.

Riguardo quest'ultimo aspetto, occorre sottolineare che nel documento della WHO sugli HCS per vaccini, pubblicato prima della pandemia attuale (WHO, 2016b), si dichiaravano eticamente ammissibili gli HCS per i quali vi sia un sistema veloce e certo di diagnosi della patologia. Ulteriore requisito di accettabilità etico-scientifica citato era quello dell'esistenza di trattamenti efficaci per la cura della malattia, per prevenire una morbidità pesante, e per ridurre la mortalità³. Nel suo documento più recente, invece, la WHO (WHO 2020e), dichiara espressamente che l'esistenza di cure specifiche per la patologia procurata non è necessaria per l'accettabilità etica di questo tipo di studi⁴. Si tratta di un rovesciamento della prospettiva, che contraddice i criteri enunciati nel 2016, sicuramente sollecitato dall'incalzare della pandemia e dalla lentezza e difficoltà nell'individuazione di trattamenti efficaci, e funzionale a chi vuole effettuare HCS per COVID-19.

Alcuni, invece, ritengono che a situazioni eccezionali vadano date risposte eccezionali, e in quest'ottica difendono l'opportunità degli HCS per sviluppare vaccini anti-COVID-19 (Plotkin, 2020). Ma è anche vero che poi, una volta usciti dall'emergenza, è difficile evitare che l'eccezione diventi un precedente, e sia proposto almeno da parte di alcuni di avvalersene anche in tempi normali.

In generale, è l'impianto stesso degli HCS a suscitare perplessità dal punto di vista etico. Innanzitutto per il fatto che il medico, al fine di trovare una cura per i propri pazienti, li faccia deliberatamente ammalare, ponendosi quindi in contrasto con la propria deontologia professionale. In secondo luogo, è difficile eludere

³ *It is important to note that not all diseases for which vaccines might be developed are suitable for conducting human challenge trials. In many cases, human challenge with a virulent or even an attenuated organism would not be considered ethical or safe. For example, if an organism causes a disease with a high case fatality rate (or there is a long and uncertain latency period) and there are no existing therapies to prevent or ameliorate disease and preclude death, then it would not be appropriate to consider human challenge trials with such an organism. However, a human challenge trial might be considered when the disease an organism causes has an acute onset, can be readily and objectively detected, and existing efficacious treatments (whether curative or palliative) can be administered at an appropriate juncture in disease development to prevent significant morbidity (and eliminate mortality).*

⁴ *Although treatment is one important way of reducing risk, the existence of specific, curative treatments is not a necessary condition for the ethical acceptability of challenge studies, e in nota si aggiunge For example, challenge studies are approved and performed for pathogens with no specific treatment (for example, rhinovirus, rotavirus and dengue) as well as for influenza (for which existing antivirals may not always prevent complications of disease, for example myocarditis). Supportive care is provided in all cases. Il gruppo di lavoro si sarebbe però diviso su questo punto, così anche sulla effettiva possibilità di velocizzare la sperimentazione vaccinale, considerando che le sperimentazioni tradizionali per COVID-19 sono già iniziati (Cohen, 2020b)*

la questione economica: l'inevitabile compenso dato ai volontari non può che essere cospicuo. È irrealistico che un rischio importante come quello potenzialmente insito negli HCS, specie con agenti patogeni senza terapie efficaci come è SARS-CoV-2, possa essere corso in forma totalmente gratuita, prevedendo solo un rimborso delle spese concretamente effettuate. Occorre anche considerare che i tempi che ciascuno volontario deve impegnare nella sperimentazione sono di gran lunga maggiori di quelli previsti nelle sperimentazioni usuali. I volontari degli HCS, rispetto a quelli delle sperimentazioni usuali, debbono sottoporsi a isolamento per il periodo in cui potrebbero restare contagiosi una volta infettati, e va inoltre considerato il tempo necessario per curarsi e guarire, se si ammalano. Tale tempistica dovrebbe essere considerata nel compenso da destinare, rendendolo più cospicuo di quello delle altre sperimentazioni⁵. A seconda del tipo di compenso previsto, si produrrebbe anche un'inevitabile selezione socio-economica dei volontari, che acuisce la problematicità etica di questa modalità di arruolamento. Il compenso rischia di diventare un incentivo per chi non ha giornate di lavoro da perdere: d'altra parte assentarsi dal lavoro per tempi lunghi e imprevedibili è più difficile per certe categorie (es. professionisti autonomi, o anche chi occupa posizioni apicali di responsabilità). Risulta, quindi, più probabile che siano arruolate categorie socialmente ed economicamente svantaggiate. Di conseguenza, a parte ogni considerazione di giustizia e non discriminazione, anche la rappresentatività della popolazione arruolata può risentirne.

Appare, infine, improprio il paragone fra donatori viventi di organi e volontari per HCS. I primi agiscono individualmente per salvare la vita ad una persona specifica, reale – familiare, conosciuta o meno – alla quale è stata diagnosticata la necessità del trapianto di organo per sopravvivere, trapianto di cui si possono ragionevolmente prevedere esiti positivi. I secondi, invece, debbono essere arruolati in numero sufficiente per poter attuare il disegno della sperimentazione, della quale non si possono conoscere a priori i risultati: in altre parole, non è la decisione del singolo volontario a fare la differenza, ma la possibilità di reclutarne in numero adeguato, e il risultato finale non è ragionevolmente prevedibile con lo stesso margine di affidabilità di quello dei trapianti di organo. Inoltre, la donazione da vivente non è consentita se il donatore rischia la vita, mentre per gli HCS il rischio di vita dei partecipanti è meno valutabile a priori, specie in presenza di patologie senza cure specifiche, come è COVID-19.

⁵ Le cifre indicate sono di circa £ 4000 per il tempo impiegato negli HCS per COVID-19 che si stanno progettando in UK (E. Callavan, Nature 2020), e di cifre fino a \$ 4000 per vaccini influenzali (E. Jamorizik, Springer 2020, p. 72).

4. Punti in evidenza

Nel valutare i protocolli sperimentali di vaccini anti-COVID-19, gli sponsor delle ricerche, i comitati etici e gli organismi regolatori devono prestare particolare attenzione ad alcuni aspetti. Essi hanno assunto particolare rilievo nel caso di sperimentazioni di vaccini anti-COVID-19, condotte sotto forti pressioni per procedere con la massima rapidità possibile, ma valgono in generale, anche al di là dell'emergenza pandemica in atto: alcune procedure adottate o previste, sia sotto il profilo regolatorio (es. velocizzazione delle procedure di valutazione e autorizzazione), sia sotto il profilo metodologico (es. "challenge studies") lasceranno un segno anche nelle sperimentazioni non riguardanti COVID-19 e nei tempi successivi alla pandemia.

4.1. Progettazione, valutazione e conduzione dello studio

La ricerca è eticamente accettabile solo se si basa su metodi scientifici validi. La ricerca scientificamente non valida espone i partecipanti allo studio a inaccettabili rischi. I comitati etici hanno il dovere di essere rigorosi sulla validità metodologica e sui requisiti dei ricercatori e dei siti di sperimentazione.

La contrazione dei tempi dei diversi momenti della ricerca (progettazione, valutazione e conduzione), adottata in emergenza, auspicabile anche in situazione di ordinarietà se si mantiene elevata la qualità del processo, dovrebbe essere accompagnata da una ottimizzazione e, quando è il caso, da un aumento delle risorse dedicate alla ricerca in termini di personale, di *expertise* e infrastrutturali.

4.2. Rischi e potenziali benefici

I rischi devono essere minimizzati. Il livello di accettabilità del rischio può variare in relazione ai benefici attesi e alle circostanze. La contrazione dei tempi di progettazione, valutazione e conduzione degli studi non è necessariamente incompatibile con il mantenimento di standard adeguati di affidabilità e rigore scientifico, ma crea dei presupposti che diminuiscono la probabilità di rilevare effetti collaterali rari e la possibilità di analizzare effetti a lungo termine.

I partecipanti che manifestano una reazione avversa a seguito della somministrazione del vaccino nelle diverse fasi della sperimentazione, inclusa la Fase 4, hanno diritto ad una giusta ed equa compensazione.

Poiché per le sperimentazioni per vaccini anti-COVID-19 sono state adottate procedure regolatorie che, senza derogare ai requisiti di solidità metodologica, hanno consentito l'approvazione di nuovi prodotti in tempi molto brevi, è importante prevedere studi prospettici di sicurezza, anche stabilendo che chi produce vaccini debba impegnarsi a eseguire studi prospettici di follow-up per un tempo adeguato. In tal senso, si possono prevedere meccanismi di cosiddetta "conditioned approval", in base ai quali un'approvazione in tempi abbreviati viene rivalutata dopo un tempo adeguato.

4.3. Uso del placebo

Il *gold standard* per le sperimentazioni di Fase 3, per i farmaci come per i vaccini, è il disegno dello studio a doppio cieco controllato verso placebo.

La maggior parte delle sperimentazioni vaccinali finora pubblicate aveva un disegno dello studio a doppio cieco con placebo, con una durata media di osservazione di due mesi su grandi numeri di soggetti arruolati. L'approvazione in emergenza dei vaccini teneva conto della possibilità di acquisire ulteriori preziosi dati di

efficacia (per esempio sugli asintomatici) e sicurezza (sugli eventi collaterali gravi rari), mantenendo l'osservazione su tutti i soggetti partecipanti, inclusi i soggetti vaccinati e i riceventi il placebo.

Studi di Fase 3 di vaccini anti-COVID-19 hanno già dimostrato una grande efficacia nel ridurre di oltre il 90% il rischio di malattia nei volontari trattati col vaccino. Questo risultato ha una profonda influenza per gli studi in corso d'opera e per quelli successivi: nel momento in cui esiste un vaccino in grado di proteggere i partecipanti, diventa non etico sottoporre i partecipanti stessi ad un rischio di malattia.

Gli studi in corso tuttavia non dovrebbero essere interrotti, in quanto al momento dell'inclusione nello studio i partecipanti hanno accettato i rischi della partecipazione, ma andrebbero comunque informati della possibilità di proseguire o interrompere la partecipazione.

Per i nuovi studi clinici non si intravede altra possibilità eticamente accettabile che modelli di studi comparativi tra nuovi prodotti e vaccini già approvati. Questo richiederà una completa revisione dei *trial* vaccinali anti-COVID con conseguente ritardo nella possibilità di avere altri buoni vaccini.

4.4. Fattibilità

La dimensione della fattibilità, ovvero la possibilità di riuscire a condurre e portare a termine una sperimentazione, è da analizzare in stretta correlazione con il fattore di incidenza dell'infezione. In tale ottica, un iter rapido potrebbe trarre giovamento da un numero maggiore di pazienti che potrebbero essere a rischio elevato di contrarre l'infezione – rischio che potrebbe non essere protratto nel tempo, essendo destinato ad attenuarsi con la discesa della curva epidemiologica.

4.5. Selezione dei partecipanti

Le categorie con particolari vulnerabilità devono essere particolarmente tutelate. Allo stesso tempo, occorre che esse non siano escluse dalla possibilità di trarre i benefici derivanti dalla sperimentazione e reclutamento della ricerca, e che tutte le categorie di popolazione siano adeguatamente rappresentate negli studi vaccinali. In generale, è necessario che la popolazione che partecipa alla ricerca, o la categoria da essa rappresentata, possa trarre i benefici da essa derivanti.

4.6. Informazione e consenso

Il consenso informato è espressione dei principi di autonomia e di rispetto delle persone. Il relativo modulo deve essere formulato in modo da evitare il fraintendimento terapeutico, in particolare nelle sperimentazioni che prevedono il controllo con placebo e in quelle che confrontano un vaccino valutato efficace con un vaccino la cui efficacia è ancora da dimostrare.

Per gli studi avviati nel contesto di una piattaforma adattativa, in cui si studiano più vaccini contemporaneamente con la possibilità di avviare o interrompere i diversi "bracci" in studio sulla base di algoritmi decisionali predefiniti e sulla base dei risultati ad interim degli studi stessi⁶, il documento informativo dovrà descrivere le complessità dello studio e includere, oltre alle informazioni relative alla natura sperimentale del vaccino in studio, ai benefici e rischi noti e non noti dei diversi vaccini, al disegno dello studio e alla possibilità di ricevere un placebo, alle alternative disponibili e alla volontarietà della partecipazione, anche la possibilità di lasciare lo studio e la possibilità che alcuni bracci dei vaccini in studio

⁶ Si rimanda per una descrizione più approfondita al par. 3.3.2.

siano interrotti, tra cui il proprio, con una spiegazione delle possibilità di partecipare o meno successivamente ad altre sperimentazioni e/o di ricevere un vaccino efficace.

L'inclusione di persone incapaci di esprimere un consenso valido non è giustificata, essendovi possibilità di raggiungere lo scopo della sperimentazione mediante la partecipazione di persone che ne siano in grado. Per i minori valgono le regole applicate in generale per la partecipazione a sperimentazioni cliniche.

4.7. Incentivi, benefici finanziari e costi

È eticamente accettabile, e anche doveroso, rimborsare i partecipanti per eventuali costi direttamente associati alla partecipazione alla ricerca. Tuttavia, i rimborsi non dovrebbero mai sfociare in forme occulte di pagamento.

4.8. Impatto sulla comunità

Le sperimentazioni hanno un impatto sulle comunità. I comitati etici hanno il compito di considerare anche tale dimensione, al fine di ridurre al minimo gli eventuali effetti negativi.

Comunicare in termini semplici, trasparenti e chiari cosa potersi realisticamente aspettare dal vaccino in termini di efficacia e sicurezza e in quali tempi (compresa l'eventualità di effetti collaterali e inattesi) è fondamentale per mantenere un rapporto di dialogo con la popolazione senza alimentare sentimenti di sfiducia (che purtroppo si sono già diffusi) nei confronti della tematica.

4.9. Possibilità di generalizzare dati e risultati

La produzione di conoscenza generalizzabile, nel pieno rispetto dei partecipanti, rappresenta l'obiettivo primario della ricerca scientifica. Il raggiungimento di tale obiettivo in termini di sicurezza e di efficacia, fondamentale nella ricerca del vaccino, è strettamente legato alla selezione degli esiti dello studio e dei partecipanti.

Le definizioni di caso devono essere il più possibile omogenee e confrontabili con quelle adottate da altri studi, le modalità di rilevamento devono essere ben descritte nei protocolli. Una selezione di partecipanti eterogenea ha maggiore possibilità di garantire dati generalizzabili, ma questo aspetto potrebbe non semplificare l'accelerazione delle procedure.

4.10. Diffusione di dati e risultati

Nelle situazioni in cui è pressante la richiesta di giungere rapidamente a risultati è particolarmente importante che le informazioni sui risultati siano corredate di adeguati dati, oggetto di revisione indipendente e diffuse mediante riviste scientifiche: annunci tramite la stampa, prima che si sia conclusa un'adeguata revisione scientifica indipendente, possono risultare non solo fuorvianti, ma anche dannosi.

4.11. Impatto economico

L'accelerazione dell'iter di ricerca impone, necessariamente, di dedicare un minor lasso di tempo allo studio e all'analisi di alcuni passaggi. Nel peggiore degli scenari, questo potrebbe implicare investire ingenti fondi per sperimentazioni che, come è normale nella ricerca, potrebbero risultare inefficaci o solo parzialmente efficaci.

Bibliografia

- AIFA. *Nuova circolare sulle procedure semplificate per gli studi e i programmi di uso terapeutico compassionevole per l'emergenza da COVID-19*. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco; 22 maggio 2020a. <https://www.aifa.gov.it/-/nuova-circolare-sulle-procedure-semplificate-per-gli-studi-e-gli-usi-compassionevoli-per-l-emergenza-da-covid-19>
- AIFA. Determina n. 564/2020. *Disposizioni urgenti per l'attivazione di centri clinici per le sperimentazioni cliniche di fase I relative alle infezioni da COVID-19*. Roma: Italia. Agenzia Italiana del Farmaco 2020b. https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1134592/Determina_564-2020_attivazione_centri_clinici_spe-cliniche_fase1.pdf/a7d43d64-e679-0ffa-aa54-8391df387a87
- Angus DC, Alexander BM, Berry S, *et al*. Adaptive platform trials: definition, design, conduct and reporting considerations. *Nat Rev Drug Discovery* 2019;18(6). doi: 10.1038/s41573-019-0034-3.
- Avorn J, Kesselheim AR. Up is down - pharmaceutical industry caution vs. federal acceleration of COVID-19 vaccine approval. *N Engl J Med* 2020; 383:1706-1708 doi:10.1056/NEJMp2029479
- Ball P. The lightning-fast quest for COVID vaccines — and what it means for other diseases. *Nature* 2021;589:16. doi: 10.1038/d41586-020-03626-1
- Callaway E. The race for coronavirus vaccines: a graphical guide. *Nature*. 2020a;580(7805):576-7. doi: 10.1038/d41586-020-01221-y.
- Callaway E. The underdog coronavirus vaccines that the world will need if front runners stumble. *Nature* 2020b;585(7825):332-3. doi: 10.1038/d41586-020-02583-z
- Callaway E. Dozen to be deliberately infected with coronavirus in UK “Human challenge” trials. *Nature* 2020c;586:651-2. doi:10.1038/d41586-020-02821-4
- CDC. *Healthy people 2020*. Washington, DC: U.S. Department of Health and Human Services, Office of Disease Prevention and Health Promotion, Centers for Disease Control and Prevention; 2020. https://www.cdc.gov/nchs/healthy_people/hp2020.htm
- CEPI. *Global Consortium working with DRC government to introduce second Ebola vaccine*. Coalition for Epidemic Preparedness Innovations; 2019. https://cepi.net/news_cepi/global-consortium-working-with-drc-government-to-introduce-second-ebola-vaccine/
- Chadwick R. COVID-19 and the possibility of solidarity. *Bioethics* 2020;34(7):637. doi.org/10.1111/bioe.12813
- CIOMS. Guideline 20 - Research in disaster and disease outbreaks. In: *International ethical guidelines for health-related research involving humans*. Geneva Council for International Organizations of Medical Sciences, 2019. p. 3-5. <https://cioms.ch/publications/product/international-ethical-guidelines-for-health-related-research-involving-humans/>
- Cohen J. First vaccine may stymie hunt for better ones. *Science* 2020a. <https://www.sciencemag.org/news/2020/10/early-approval-covid-19-vaccine-could-stymie-hunt-better-ones>
- Cohen J. Controversial ‘Human Challenge’ trials for Covid-19 vaccines gain support, *Science* 2020b. <https://www.sciencemag.org/news/2020/07/controversial-human-challenge-trials-covid-19-vaccines-gain-support>

- CoE. *Convention for the protection of human rights and dignity of human being with regards to the application of biology and medicine: Convention on human rights and biomedicine*. Oviedo, Council of Europe 4 April 1997. <https://www.coe.int/en/web/conventions/full-list/-/conventions/rms/090000168007cf98>.
- Deming ME, Michael NL, Robb M, Cohen MS, Neuzil KM. Accelerating Development of SARS-CoV-2 Vaccines - The Role for Controlled Human Infection Models. *N Engl J Med* 2020;383(10):e63. doi: 10.1056/NEJMp2020076.
- Diamond MS, Pierson TC. The challenges of vaccine development against a new virus during a pandemic. *Cell Host Microbe* 2020;27(5):699-703. doi: 10.1016/j.chom.2020.04.021.
- Eyal N, Lipsitch M. It's ethical to test promising coronavirus vaccines against less-promising ones. *PNAS* 2020a;117(32). doi: 10.1073/pnas.2014154117
- Eyal N, Lipsitch M, Smith PG. Human Challenge studies to accelerate coronavirus vaccine licensure. *J Infect Dis* 2020b;221(11):1752-1756. doi: 10.1093/infdis/jiaa152.
- EMA. *EMA plan for emerging health threats*. London: European Medicines Agency; 2018. (EMA/863454/2018). https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/ema-plan-emerging-health-threats_en.pdf
- EMA. *EMA Considerations on COVID-19 vaccine approval*. Amsterdam: European Medicines Agency; 2020a. (EMA/592928/2020). <https://www.ema.europa.eu/en/ema-considerations-covid-19-vaccine-approval>
- EMA. *EMA Establishes task force to take quick and coordinated regulatory action related to COVID-19 medicines*. Amsterdam: European Medicines Agency; 2020b. (EMA 194582/2020). https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/ema-establishes-task-force-take-quick-coordinated-regulatory-action-related-covid-19-medicines_en.pdf
- EMA. *Mandate, objectives and rules of procedure of the COVID-19 EMA pandemic Task Force (COVID-ETF)*. Amsterdam: European Medicines Agency; 2020c. (EMA/166423/2020). https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/mandate-objectives-rules-procedure-covid-19-ema-pandemic-task-force-covid-etf_en.pdf
- EMA. *Initiatives for acceleration of development support and evaluation procedures for COVID-19 treatments and vaccines*. Amsterdam: European Medicines Agency; 2020d (EMA/213341/2020). https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/ema-initiatives-acceleration-development-support-evaluation-procedures-covid-19-treatments-vaccines_en.pdf
- EMA. *ICH Topic E2A. Clinical safety data management: definitions and standards for expedited reporting*. London: European Medicines Agency; 1995. (CPMP/ICH/377/95). <https://www.ema.europa.eu/en/ich-e2a-clinical-safety-data-management-definitions-standards-expedited-reporting>
- EMA. *Guideline on Clinical evaluation of new vaccines*. London: European Agency for the Evaluation of Medicinal Products; 2007. (EMA/CHMP/VWP/164653/2005). <https://www.ema.europa.eu/en/clinical-evaluation-new-vaccines>.
- Europa. Decisione n. 1082/2013/UE del Parlamento europeo e del Consiglio del 22 ottobre 2013 relativa alle gravi minacce per la salute a carattere transfrontaliero e che abroga la decisione n. 2119/98/CE. *Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea* L 293, 5 novembre 2013.
- Europa. Regolamento (UE) n. 1043/2020 del Parlamento europeo e del Consiglio del 15 luglio 2020 relativo all'esecuzione di sperimentazioni cliniche con medicinali per uso umano contenenti organismi geneticamente modificati o da essi costituiti e destinati alla cura o alla prevenzione della malattia da coronavirus (COVID-19) e relativo alla fornitura di tali medicinali. *Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea* L. 231 17 luglio 2020

- FDA. *Emergency Use Authorization*. Washington, DC: U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration; 2021. <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/mcm-legal-regulatory-and-policy-framework/emergency-use-authorization>
- FDA. *Development and Licensure of Vaccines to Prevent COVID-19*. Guidance for Industry. U.S. Department of Health and Human Services, Washington D.C. Food and Drug Administration June 2020a. <https://www.fda.gov/media/139638/download>
- FDA. *Emergency use authorization for vaccines to prevent COVID-19: guidance for industry*. Washington, DC: U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration; 2020b. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/emergency-use-authorization-vaccines-prevent-covid-19>
- Ferdinands JM, Fry AM, Reynolds S, Petrie J, Flannery B, Jackson ML, Belongia EA. Intraseason waning of influenza vaccine protection: Evidence from the US Influenza Vaccine Effectiveness Network, 2011-12 through 2014-15. *Clin Infect Dis*. 2017;64(5):544-50. doi: 10.1093/cid/ciw816
- Grady C, Shah S, Miller F, Danis M, Nicolini M, Ochoa J, Taylor H, Wendler D, Rid A. So much at stake: Ethical tradeoffs in accelerating SARSCoV-2 vaccine development. *Vaccine* 2020;38(41):6381-7. doi: 10.1016/j.vaccine.2020.08.017.
- ICMRA. *First regulatory workshop on COVID-19 facilitates global collaboration on vaccine development*. International Coalition of Medicines Regulatory Authorities; 2020a <https://www.ema.europa.eu/en/news/first-regulatory-workshop-covid-19-facilitates-global-collaboration-vaccine-development>
- ICMRA. *SARS-CoV-2 Vaccines Workshop #2 - Summary*. International Coalition of Medicines Regulatory Authorities 2020b <http://www.icmra.info/drupal/en/news/22june2020/summary>
- ICMRA. *Statement on continuation on vaccine trial*. International Coalition of Medicines Regulatory Authorities; 2020c. http://www.icmra.info/drupal/en/covid-19/statement_on_continuation_of_vaccine_trials
- Italia. Decreto - Legge 29 ottobre 1999, n. 419. Riordinamento del sistema degli enti pubblici nazionali, a norma degli articoli 11 e 14 della legge 15 marzo 1997, n. 59. *Gazzetta Ufficiale – Serie Generale n. 268*, 15 ottobre 1999.
- Italia. Legge. 28 marzo 2001, n. 145. Ratifica ed esecuzione della Convenzione del Consiglio d'Europa per la protezione dei diritti dell'uomo e della dignità dell'essere umano riguardo all'applicazione della biologia e della medicina: Convenzione sui diritti dell'uomo e sulla biomedicina, fatta a Oviedo il 4 aprile 1997, nonché del Protocollo addizionale del 12 gennaio 1998, n. 168, sul divieto di clonazione di esseri umani. *Gazzetta Ufficiale - Serie generale n. 142*, 24 aprile 2001a.
- Italia. Decreto del Presidente della Repubblica 21 settembre 2001, n. 439. Regolamento di semplificazione delle procedure per la verifica e il controllo di nuovi sistemi e protocolli terapeutici sperimentali. *Gazzetta Ufficiale Serie Generale n.294*, 19 dicembre 2001b.
- Italia. Legge 24 aprile 2020 n. 27. Conversione in legge del decreto-legge 17 marzo 2020, n. 18, recante misure di potenziamento del Servizio sanitario nazionale e di sostegno economico per famiglie, lavoratori e imprese connesse all'emergenza epidemiologica da COVID-19. *Gazzetta Ufficiale - Serie generale n. 110*, 29 aprile 2020a, supplemento ordinario n. 16.
- Italia. Decreto-Legge 8 aprile 2020, n. 23 art. 40 - Disposizioni urgenti materia di sperimentazione dei medicinali per l'emergenza epidemiologica da COVID. *Gazzetta Ufficiale – Edizione Straordinaria n. 94*, 8 aprile 2020b.
- Jamrozik E, Selgelid MJ. *Human challenge studies in endemic settings – ethical and regulatory issues*. Cham: Springer; 2021. (SpringerBriefs in Ethics). doi: 10.1007/978-3-030-41480-1

- Jiang S. Don't rush to deploy COVID-19 vaccines and drugs without sufficient safety guarantees. *Nature* 2020;579(7799):321. doi: 10.1038/d41586-020-00751-9.
- Kahn R, Rid A, Smith PG, Eyal N, Lipsitch M. Choices in vaccine trial design in epidemics of emerging infections. *PLoS Med* 2018;15(8):e1002632. doi:10.1371/journal.pmed.1002632
- Klugman C. The cult of autonomy and why bioethics needs to become more communal. *Bioethics.net* 2020. <http://www.bioethics.net/2020/09/the-cult-of-autonomy-and-why-bioethics-needs-to-become-more-communal/>
- Kostoff RN, Briggs MB, Porter AL, Spandidos DA, Tsatsakis A. [Comment] COVID-19 vaccine safety. *Int J Mol Med* 2020;46(5):1599-1602. doi: 10.3892/ijmm.2020.4733.
- Krause PR, Gruber MF. Emergency use authorization of covid vaccines - safety and efficacy follow-up considerations. *N Engl J Med*. 2020a;383(19):e107. doi: 10.1056/NEJMp2031373.
- Lurie N, Saville M, Hatchett R, Halton J. Developing Covid-19 vaccines at pandemic speed. *N Engl J Med* 2020a;382(21):1969-73.
- Lurie N, Sharfstein JM, Goodman JL. The development of COVID-19 vaccines: safeguards needed. *JAMA*. 2020b;324(5):439-440. doi: 10.1001/jama.2020.12461.
- Millum J, Wendler D. The duty to rescue and randomized controlled trials involving serious diseases. *Journal of Moral Philosophy* 2018;15(3): 298-323. doi: 10.1163/17455243-20170012
- Mehrotra DV, Janes HE, Fleming TR, Annunziato PW, Neuzil KM, Carpp LN, Benkeser D, Brown ER, Carone M, Cho I, Donnell D, Fay MP, Fong Y, Han S, Hirsch I, Huang Y, Huang Y, Hyrien O, Juraska M, Luedtke A, Nason M, Vandebosch A, Zhou H, Cohen MS, Corey L, Hartzel J, Follmann D, Gilbert PB. Clinical endpoints for evaluating efficacy in COVID-19 vaccine trials. *Ann Intern Med* 2020:M20-6169. doi: 10.7326/M20-6169.
- National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. *The Belmont report: Ethical principles and guidelines for the protection of human subjects of research*. U.S. Department of Health and Human Services; 1979. <https://www.hhs.gov/ohrp/regulations-and-policy/belmont-report/read-the-belmont-report/index.html>
- Nuremberg Military Tribunal. Permissible medical experiment. [known as The Nuremberg Code]. In: *Trials of war criminals before the Nuremberg Military Tribunals under Control Council Law n. 10. Nuremberg, October 1946 - April 1949*. Washington, DC: Government Printing Office; 1949-1953. Vol. 2. p. 181-2.
- Plotkin SA, Caplan A. Extraordinary diseases require extraordinary solutions. *Vaccine* 2020;38(24):3987-8. doi: 10.1016/j.vaccine.2020.04.039.
- Rid A, Roestenberg M. Judging the social value of controlled human infection studies. *Bioethics* 2020;34(8):749-63. doi: 10.1111/bioe.12794.
- Roestenberg M, Hoogerwerf MA, Ferreira DM, Mordmüller B, Yazdanbakhsh M. Experimental infection of human volunteers. *Lancet Infect Dis* 2018;18(10):e312-e322. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30177-4.
- RTS,S Clinical Trials Partnership. Efficacy and safety of RTS,S/AS01 malaria vaccine with or without a booster dose in infants and children in Africa: final results of a phase 3, individually randomised, controlled trial. *Lancet* 2015;386(9988):31-45. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60721-8
- Schwartz JL. Evaluating and deploying COVID-19 vaccines - the importance of transparency, scientific integrity, and public trust. *N Engl J Med* 2020;383(18):1703-1705. doi: 10.1056/NEJMp2026393.

- Shah A, Marks PW, Hahn SM. Unwavering regulatory safeguards for COVID-19 vaccines. *JAMA* 2020;324(10):931-2. doi:10.1001/jama.2020.15725.
- Shah SK, Rid A. Ethics of controlled human infection studies: Past, present and future. *Bioethics* 2020a;34(8):745-8. doi: 10.1111/bioe.12801.
- Shah SK, Miller FG, Darton TC, Duenas D, Emerson C, Lynch HF, Jamrozik E, Jecker NS, Kamuya D, Kapulu M, Kimmelman J, MacKay D, Memoli MJ, Murphy SC, Palacios R, Richie TL, Roestenberg M, Saxena A, Saylor K, Selgelid MJ, Vaswani V, Rid A. Ethics of controlled human infection to address COVID-19. *Science*.2020b;368(6493):832-4. doi: 10.1126/science.abc1076.
- Steel R, Buchak L, Eyal N. Why continuing uncertainties are no reason to postpone challenge trials for coronavirus vaccines. *J Med Ethics* 2020;46(12):808-812. doi: 10.1136/medethics-2020-106501.
- UK Government. *Expert partnership to explore and establish human challenge studies of COVID-19 in the UK*. London: UK Government; 2020. <https://www.gov.uk/government/news/expert-partnership-to-explore-and-establish-human-challenge-studies-of-covid-19-in-the-uk>
- UNESCO. *Universal Declaration on the Human Genome and Human Rights*. United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization 11 November 2007.
- UNESCO. *Universal Declaration on Bioethics and Human Rights*. United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization 19 October 2005. www.unesco.org/new/en/social-and-human-sciences/themes/bioethics/bioethics-and-human-rights/
- Weintraub K. Continuing COVID-19 vaccine trials may put some volunteers at unnecessary risk. Is that ethical? *USA Today* 4/12/2020. <https://eu.usatoday.com/story/news/health/2020/12/04/vaccine-ethics-does-continuing-covid-19-trials-put-volunteers-risk/6473436002/>.
- WHO. *Guideline on nonclinical evaluation of vaccines, Annex 1*. Geneva: World Health Organization; 2005. https://www.who.int/biologicals/vaccines/nonclinical_evaluation_of_vaccines/en/
- WHO. *Guidelines on clinical evaluation of vaccines: regulatory expectations*. Geneva: World Health Organization; 2016a. https://www.who.int/biologicals/Clinical_guidelines_27_January_2016.pdf?ua=1
- WHO. *Human challenge trials for vaccine development: regulatory considerations*. Geneva: World Health Organization; 2016b. https://www.who.int/biologicals/expert_committee/Human_challenge_Trials_IK_final.pdf
- WHO. *Emergency use listing procedure*. Geneva: World Health Organization; 2020a. <https://www.who.int/publications/m/item/emergency-use-listing-procedure>
- WHO. *Issues its first emergency use validation for a COVID-19 vaccine and emphasizes need for equitable global access*. Geneva: World Health Organization; 2020b. <https://www.who.int/news/item/31-12-2020-who-issues-its-first-emergency-use-validation-for-a-covid-19-vaccine-and-emphasizes-need-for-equitable-global-access>
- WHO. *WHO R&D Blueprint, An international randomised trial of candidate vaccines against COVID-19 - Outline of solidarity vaccine trial (draft)*. Geneva: World Health Organization; 2020c. https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/Outline_CoreProtocol_vaccine_trial_09042020.pdf?ua=1
- WHO. *Key criteria for the ethical acceptability of Covid-19 human challenge studies*. Geneva: World Health Organization; 2020d. <https://www.who.int/ethics/publications/key-criteria-ethical-acceptability-of-covid-19-human-challenge/en/>

WHO Ad Hoc Expert Group on the Next Steps for Covid-19. Placebo-controlled trials of Covid-19 vaccines - why we still need them. *N Engl J Med* 2021; 384:e2

WMA. *WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects*. Ferney-Voltaire: World Medical Association 2018. <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>

Rapporti ISS COVID-19

Accessibili da <https://www.iss.it/rapporti-covid-19>

2021

1. Fabiani M, Onder G, Boros S, Spuri M, Minelli G, Urdiales AM, Andrianou X, Riccardo F, Del Manso M, Petrone D, Palmieri L, Vescio MF, Bella A, Pezzotti P. *Il case fatality rate dell'infezione SARS-CoV-2 a livello regionale e attraverso le differenti fasi dell'epidemia in Italia. Versione del 20 gennaio 2021*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2021. (Rapporto ISS COVID-19 n. 1/2021).
2. Giusti A, Zambri F, Marchetti F, Corsi E, Preziosi J, Sampaolo L, Pizzi E, Taruscio D, Salerno P, Chiantera A, Colacurci N, Davanzo R, Mosca F, Petrini F, Ramenghi L, Vicario M, Villani A, Viora E, Zanetto F, Chapin EM, Donati S. *Indicazioni ad interim per gravidanza, parto, allattamento e cura dei piccolissimi di 0-2 anni in risposta all'emergenza COVID-19. Aggiornamento del Rapporto ISS COVID-19 n. 45/2020. Versione 5 febbraio 2021*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2021. (Rapporto ISS COVID-19 n. 2/2021).
3. Gruppo di lavoro ISS Bioetica COVID-19. *Aspetti di etica nella sperimentazione di vaccini anti-COVID-19. Versione del 18 febbraio 2021*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2021. (Rapporto ISS COVID-19 n. 3/2021).

2020

1. Gruppo di lavoro ISS Prevenzione e controllo delle Infezioni. *Indicazioni ad interim per l'effettuazione dell'isolamento e della assistenza sanitaria domiciliare nell'attuale contesto COVID-19*. Versione del 24 luglio 2020. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020 (Rapporto ISS COVID-19, n. 1/2020 Rev.)
2. Gruppo di lavoro ISS Prevenzione e controllo delle Infezioni. *Indicazioni ad interim per un utilizzo razionale delle protezioni per infezione da SARS-CoV-2 nelle attività sanitarie e socio-sanitarie (assistenza a soggetti affetti da COVID-19) nell'attuale scenario emergenziale SARS-CoV-2*. Versione del 10 maggio 2020. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020 (Rapporto ISS COVID-19, n. 2/2020 Rev. 2)
3. Gruppo di lavoro ISS Ambiente e Gestione dei Rifiuti. *Indicazioni ad interim per la gestione dei rifiuti urbani in relazione alla trasmissione dell'infezione da virus SARS-CoV-2*. Versione del 31 maggio 2020. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020 (Rapporto ISS COVID-19, n. 3/2020 Rev. 2)
4. Gruppo di lavoro ISS Prevenzione e controllo delle Infezioni. *Indicazioni ad interim per la prevenzione e il controllo dell'infezione da SARS-CoV-2 in strutture residenziali socio-sanitarie e socio-assistenziali*. Versione del 24 agosto 2020. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020 (Rapporto ISS COVID-19, n. 4/2020 Rev. 2)
5. Gruppo di lavoro ISS Ambiente e Qualità dell'aria indoor. *Indicazioni ad interim per la prevenzione e gestione degli ambienti indoor in relazione alla trasmissione dell'infezione da virus SARS-CoV-2*. Versione del 25 maggio 2020. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 5/2020 Rev. 2).
6. Gruppo di lavoro ISS Cause di morte COVID-19. *Procedura per l'esecuzione di riscontri diagnostici in pazienti deceduti con infezione da SARS-CoV-2*. Versione del 23 marzo 2020. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 6/2020).
7. Gruppo di lavoro ISS Biocidi COVID-19 e Gruppo di lavoro ISS Ambiente e Rifiuti COVID-19. *Raccomandazioni per la disinfezione di ambienti esterni e superfici stradali per la prevenzione della trasmissione dell'infezione da SARS-CoV-2*. Versione del 29 marzo 2020. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 7/2020).
8. Osservatorio Nazionale Autismo ISS. *Indicazioni ad interim per un appropriato sostegno delle persone nello spettro autistico nell'attuale scenario emergenziale SARS-CoV-2*. Versione del 30 aprile 2020. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 8/2020 Rev.).
9. Gruppo di Lavoro ISS Ambiente – Rifiuti COVID-19. *Indicazioni ad interim sulla gestione dei fanghi di depurazione per la prevenzione della diffusione del virus SARS-CoV-2*. Versione del 3 aprile 2020. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 9/2020).

10. Gruppo di Lavoro ISS Ambiente-Rifiuti COVID-19. *Indicazioni ad interim su acqua e servizi igienici in relazione alla diffusione del virus SARS-CoV-2 Versione del 7 aprile 2020*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 10/2020).
11. Gruppo di Lavoro ISS Diagnostica e sorveglianza microbiologica COVID-19: aspetti di analisi molecolare e sierologica. *Raccomandazioni per il corretto prelievo, conservazione e analisi sul tampone oro/rino-faringeo per la diagnosi di COVID-19. Versione del 29 maggio 2020*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 11/2020 Rev 2).
12. Gabbrielli F, Bertinato L, De Filippis G, Bonomini M, Cipolla M. *Indicazioni ad interim per servizi assistenziali di telemedicina durante l'emergenza sanitaria COVID-19. Versione del 13 aprile 2020*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 12/2020).
13. Gruppo di lavoro ISS Ricerca traslazionale COVID-19. *Raccomandazioni per raccolta, trasporto e conservazione di campioni biologici COVID-19. Versione del 15 aprile 2020*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 13/2020).
14. Gruppo di lavoro ISS Malattie Rare COVID-19. *Indicazioni ad interim per un appropriato sostegno delle persone con enzimopenia G6PD (favismo) nell'attuale scenario emergenziale SARS-CoV-2. Versione del 14 aprile 2020*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 14/2020).
15. Gruppo di lavoro ISS Farmaci COVID-19. *Indicazioni relative ai rischi di acquisto online di farmaci per la prevenzione e terapia dell'infezione COVID-19 e alla diffusione sui social network di informazioni false sulle terapie. Versione del 16 aprile 2020*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 15/2020).
16. Gruppo di lavoro ISS Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare COVID-19. *Animali da compagnia e SARS-CoV-2: cosa occorre sapere, come occorre comportarsi. Versione del 19 aprile 2020*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 16/2020).
17. Gruppo di lavoro ISS Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare COVID-19. *Indicazioni ad interim sull'igiene degli alimenti durante l'epidemia da virus SARS-CoV-2. Versione del 19 aprile 2020*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 17/2020).
18. Gruppo di lavoro ISS Ricerca traslazionale COVID-19. *Raccomandazioni per la raccolta e analisi dei dati disaggregati per sesso relativi a incidenza, manifestazioni, risposta alle terapie e outcome dei pazienti COVID-19. Versione del 26 aprile 2020*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 18/2020).
19. Gruppo di lavoro ISS Biocidi COVID-19. *Raccomandazioni ad interim sui disinfettanti nell'attuale emergenza COVID-19: presidi medico-chirurgici e biocidi. Versione del 25 aprile 2020*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 19/2020).
20. Gruppo di Lavoro ISS Prevenzione e Controllo delle Infezioni. *Indicazioni ad interim per la sanificazione degli ambienti interni nel contesto sanitario e assistenziale per prevenire la trasmissione di SARS-CoV 2. Versione del 7 luglio 2020*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 20/2020 Rev. 2).
21. Ricci ML, Rota MC, Scaturro M, Veschetti E, Lucentini L, Bonadonna L, La Mura S. *Guida per la prevenzione della contaminazione da Legionella negli impianti idrici di strutture turistico recettive e altri edifici ad uso civile e industriale, non utilizzati durante la pandemia COVID-19. Versione del 3 maggio 2020*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 21/2020).
22. Gruppo di lavoro ISS Salute mentale ed emergenza COVID-19 *Indicazioni ad interim per un appropriato supporto degli operatori sanitari e sociosanitari durante lo scenario emergenziale SARS-CoV-2. Versione del 28 maggio*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 22/2020 Rev.)
23. Gruppo di lavoro ISS Salute mentale ed emergenza COVID-19 *Indicazioni di un programma di intervento dei Dipartimenti di Salute Mentale per la gestione dell'impatto dell'epidemia COVID-19 sulla salute mentale. Versione del 6 maggio 2020*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 23/2020).
24. Gruppo di lavoro ISS Malattie Rare COVID-19. *Indicazioni ad interim per una appropriata gestione dell'iposurrenalismo in età pediatrica nell'attuale scenario emergenziale da infezione da SARS-CoV-2. Versione del 10 maggio 2020*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 24/2020)
25. Gruppo di Lavoro ISS Biocidi COVID-19. *Raccomandazioni ad interim sulla sanificazione di strutture non sanitarie nell'attuale emergenza COVID-19: superfici, ambienti interni e abbigliamento. Versione del 15 maggio 2020*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 25/2020)

26. Gruppo di Lavoro ISS Ambiente e Rifiuti. *Indicazioni ad interim sulla gestione e smaltimento di mascherine e guanti monouso provenienti da utilizzo domestico e non domestico. Versione del 18 maggio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 26/2020)
27. Ricci ML, Rota MC, Scaturro M, Nardone M, Veschetti E, Lucentini L, Bonadonna L, La Mura S. *Indicazioni per la prevenzione del rischio Legionella nei riuniti odontoiatrici durante la pandemia da COVID-19. Versione del 17 maggio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 27/2020).
28. Gruppo di Lavoro ISS Test Diagnostici COVID-19 e Gruppo di Lavoro ISS Dispositivi Medici COVID-19. *Dispositivi diagnostici in vitro per COVID-19. Parte 1: normativa e tipologie. Versione del 18 maggio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 28/2020)
29. Gruppo di lavoro ISS Malattie Rare COVID-19. *Indicazioni ad interim su malattia di Kawasaki e sindrome infiammatoria acuta multisistemica in età pediatrica e adolescenziale nell'attuale scenario emergenziale da infezione da SARS-CoV-2. Versione 21 maggio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 29/2020)
30. Gruppo di lavoro Salute mentale ed emergenza COVID-19. *Indicazioni sull'intervento telefonico di primo livello per l'informazione personalizzata e l'attivazione dell'empowerment della popolazione nell'emergenza COVID-19. Versione del 14 maggio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 30/2020)
31. Gruppo di lavoro Salute mentale ed emergenza COVID-19. *Indicazioni ad interim per il supporto psicologico telefonico di secondo livello in ambito sanitario nello scenario emergenziale COVID-19. Versione del 26 maggio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 31/2020)
32. Gruppo di lavoro ISS Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare COVID-19. *Indicazioni ad interim sul contenimento del contagio da SARS-CoV-2 e sull'igiene degli alimenti nell'ambito della ristorazione e somministrazione di alimenti. Versione del 27 maggio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 32/2020).
33. Gruppo di Lavoro ISS Ambiente-Rifiuti COVID-19. *Indicazioni sugli impianti di ventilazione/climatizzazione in strutture comunitarie non sanitarie e in ambienti domestici in relazione alla diffusione del virus SARS-CoV-2. Versione del 25 maggio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 33/2020).
34. Gruppo di Lavoro Bioetica COVID-19. *Sorveglianza territoriale e tutela della salute pubblica: alcuni aspetti etico-giuridici. Versione del 25 maggio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 34/2020)
35. Gruppo di Lavoro Bioetica COVID-19. *Il Medico di Medicina Generale e la pandemia di COVID-19: alcuni aspetti di etica e di organizzazione. Versione del 25 maggio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 35/2020)
36. Gruppo di Lavoro ISS Ambiente-Rifiuti COVID-19. *Indicazioni sulle attività di balneazione, in relazione alla diffusione del virus SARS-CoV-2. Versione del 31 maggio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 36/2020).
37. Gruppo di Lavoro ISS Ambiente-Rifiuti COVID-19. *Indicazioni per le piscine, di cui all'Accordo 16/1/2003 tra il Ministro della salute, le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano, in relazione alla diffusione del virus SARS-CoV-2. Versione del 31 maggio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 37/2020).
38. Silano M, Bertinato L, Boirivant M, Pocchiari M, Taruscio D, Corazza GR, Troncone R *Indicazioni ad interim per un'adeguata gestione delle persone affette da celiachia nell'attuale scenario emergenziale SARS-CoV-2. Versione del 29 maggio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 38/2020).
39. Gruppo di lavoro ISS Malattie Rare COVID-19 *Censimento dei bisogni (23 marzo - 5 aprile 2020) delle persone con malattie rare in corso di pandemia da SARS-CoV-2. Versione del 30 maggio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 39/2020).
40. Gruppo di Lavoro Bioetica COVID-19. *Comunicazione in emergenza nei reparti COVID-19. Aspetti di etica. Versione del 25 maggio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 40/2020).
41. Gruppo di lavoro ISS Salute mentale ed emergenza COVID-19. *Indicazioni per prendersi cura delle difficoltà e dei bisogni dei familiari di pazienti ricoverati in reparti ospedalieri COVID-19. Versione del 29 maggio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 41/2020).

42. Gruppo di Lavoro ISS Bioetica COVID-19. *Protezione dei dati personali nell'emergenza COVID-19. Versione del 28 maggio 2020*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 42/2020).
43. Gruppo di lavoro ISS Salute mentale ed emergenza COVID-19. *Indicazioni ad interim per un appropriato sostegno della salute mentale nei minori di età durante la pandemia COVID-19. Versione del 31 maggio 2020*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 43/2020)
44. Gruppo di lavoro ISS Salute mentale ed emergenza COVID-19. *Indicazioni di un programma di intervento per la gestione dell'ansia e della depressione perinatale nell'emergenza e post emergenza COVID-19. Versione del 31 maggio 2020*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 44/2020)
45. Giusti A, Zambri F, Marchetti F, Sampaolo L, Taruscio D, Salerno P, Chiantera A, Colacurci N, Davanzo R, Mosca F, Petrini F, Ramenghi L, Vicario M, Villani A, Viora E, Zanetto F, Donati S. *Indicazioni ad interim per gravidanza, parto, allattamento e cura dei piccolissimi 0-2 anni in risposta all'emergenza COVID-19. Versione 31 maggio 2020*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020 (Rapporto ISS COVID-19 n. 45/2020)
46. Gruppo di Lavoro ISS Test Diagnostici COVID-19 e Gruppo di Lavoro ISS Dispositivi Medici COVID-19. *Dispositivi diagnostici in vitro per COVID-19. Parte 2: evoluzione del mercato e informazioni per gli stakeholder. Versione del 23 maggio 2020*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 46/2020)
47. Gruppo di Lavoro ISS Bioetica COVID-19. *Etica della ricerca durante la pandemia di COVID-19: studi osservazionali e in particolare epidemiologici. Versione del 29 maggio 2020*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 47/2020)
48. Gruppo di Lavoro Immunologia COVID-19. *Strategie immunologiche ad interim per la terapia e prevenzione della COVID-19. Versione del 4 giugno 2020*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 48/2020).
49. Gruppo di Lavoro ISS Cause di morte COVID-19, Gruppo di lavoro Sovrintendenza sanitaria centrale – INAIL, ISTAT. *COVID-19: rapporto ad interim su definizione, certificazione e classificazione delle cause di morte. Versione dell'8 giugno 2020*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 49/2020)
50. Perilli R, Grigioni M, Porta M, Cruciani F, Bandello F, Mastropasqua L, Consoli A. *Contributo dell'innovazione tecnologica alla sicurezza del paziente diabetico da sottoporre ad esame del fondo oculare in tempi di COVID-19. Versione del 24 giugno 2020*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 50/2020 Rev.).
51. Gruppo di Lavoro ISS Farmaci COVID-19. *Integratori alimentari o farmaci? Regolamentazione e raccomandazioni per un uso consapevole in tempo di COVID-19. Versione del 31 maggio 2020*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 51/2020)
52. Gruppo di lavoro SISVet-ISS. *Protocollo di gestione dell'emergenza epidemiologica da SARS-CoV-2 nelle strutture veterinarie universitarie. Versione dell'11 giugno 2020*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 52/2020)
53. Filia A, Urdiales AM, Rota MC. *Guida per la ricerca e gestione dei contatti (contact tracing) dei casi di COVID-19. Versione del 25 giugno 2020*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 53/2020).
54. Giansanti D, D'Avenio G, Rossi M, Spurio A, Bertinato L, Grigioni M. *Tecnologie a supporto del rilevamento della prossimità: riflessioni per il cittadino, i professionisti e gli stakeholder in era COVID-19. Versione del 31 maggio 2020*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 54/2020).
55. Cisbani E, Dini V, Grande S, Palma A, Rosi A, Tabocchini MA, Gasparini F, Orlacchio A. *Stato dell'arte sull'impiego della diagnostica per immagini per COVID-19. Versione del 7 luglio 2020*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 55/2020)
56. Gruppo di lavoro ISS-INAIL. *Focus on: utilizzo professionale dell'ozono anche in riferimento al COVID-19. Versione del 21 luglio 2020*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 56/2020)
57. Gruppo di lavoro ISS Formazione COVID-19. *Formazione per la preparedness nell'emergenza COVID-19: il case report dell'Istituto Superiore di Sanità. Versione del 31 maggio 2020*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 57/2020)
58. Gruppo di Lavoro ISS, Ministero della Salute, Ministero dell'Istruzione, INAIL, Fondazione Bruno Kessler, Regione Emilia-Romagna, Regione Veneto, R. *Indicazioni operative per la gestione di casi e focolai di SARS-*

CoV-2 nelle scuole e nei servizi educativi dell'infanzia. Versione del 28 agosto 2020. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 58/2020 Rev.)

59. Gruppo di lavoro ISS Bioetica COVID-19. *Supporto digitale al tracciamento dei contatti (contact tracing) in pandemia: considerazioni di etica e di governance. Versione del 17 settembre 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 59/2020)
60. Gabbrielli F, Capello F, Tozzi AE, Rabbone I, Caruso M, Garioni M, Taruscio D, Bertinato L, Scarpa M. *Indicazioni ad interim per servizi sanitari di telemedicina in pediatria durante e oltre la pandemia COVID-19. Versione del 10 ottobre 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 60/2020).
61. Tavolo per il monitoraggio e implementazione del Piano Nazionale delle Demenze. *Indicazioni ad interim per un appropriato sostegno alle persone con demenza nell'attuale scenario della pandemia di COVID-19. Versione del 23 ottobre 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 61/2020).
62. D'Ancona F, Isonne C, Lia L, Urdiales AM, Onder G, Vanacore N, Bellentani MD, Caraglia A, D'Alisera A, Iera J, Sabbatucci M, Spizzichino M, Benini F, Pizzuto M, Scaccabarozzi G, Pucciarelli G. *Indicazioni per la prevenzione delle infezioni da SARS-CoV-2 negli hospice e nelle cure palliative domiciliari. Versione del 15 dicembre 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 62/2020).
63. Rota MC, Bellino S, Vescio MF, Del Manso M, Andrianou X, Urdiales AM, Spuri M, Fabiani M, Bella A, Riccardo F, Pezzotti P. *Apertura delle scuole e andamento dei casi confermati di SARS-CoV-2: la situazione in Italia. Versione del 30 dicembre 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 63/2020).

Re:Richiesta supporto tecnico.

Da pierfrancescobelli@pec.it <pierfrancescobelli@pec.it>**A** antonio.porto@pec.it <antonio.porto@pec.it>**Data** lunedì 13 dicembre 2021 - 23:35

Buonasera , come da sua richiesta urgente tramite PEC, le invio il mio elaborato tecnico ed alcuni allegati .

Cordiali saluti

PFBelli

Da "antonio.porto@pec.it" antonio.porto@pec.it

A pierfrancescobelli@pec.it

Cc

Data Mon, 13 Dec 2021 20:21:18 +0100

Oggetto Richiesta supporto tecnico.

Buonasera, come da accordi telefonici in allegato si invia la richiesta di cui all'oggetto.

Si resta in attesa di un urgente riscontro.

Cordiali Saluti

*Il Segretario Generale Provinciale
Libertà e Sicurezza Polizia di Stato (LES)
Piazza della Prefettura n.5 - Caserta*

Antonio PORTO

3427173838

www.lespolizia.it

email: lespoliziacaserta@gmail.com

PEC: antonio.porto@pec.it

INCER INSTITUTE Forze dell'Ordine -signed.pdf

all.1- REGOLAMENTO UE 1043: 2020 .pdf

all. 2 a tempistica fine studi Moderna vedi pag 4 .pdf

all. 2 b tempistica fine studi Pfizer vedi pag 68.pdf

all.3- scheda tecnica ALC-0159 CAYMAN SAFETY DATA SHEET.pdf

all.3 a- scheda tecnica ALC-315 CAYMAN SAFETY DATA SHEET.pdf

all.3 b- scheda tecnica SM-102 CAYMAN SAFETY DATA SHEET MODERNA.pdf

all. 4 Direttiva UE 2001:20 CE .pdf

all.5 Rapporto ISS Covid 19 n°3:2021vedi pag 28 .pdf