



# Raccomandazione di vaccinazione con il vaccino anti-COVID-19 a subunità adiuvato Nuvaxovid® di Novavax (stato 13.4.2022)

Ufficio federale della sanità pubblica (UFSP) e Commissione federale per le vaccinazioni (CFV)

## Indice

<b>1. Contesto/situazione iniziale</b>	<b>2</b>
1.1 Strategia di vaccinazione anti-COVID-19	2
<b>2. Raccomandazioni per la vaccinazione con Nuvaxovid®</b>	<b>3</b>
2.1 Raccomandazione per l'immunizzazione di base (prima vaccinazione)	3
2.1.1 Schema di vaccinazione per l'immunizzazione di base	3
2.1.2 Schema di vaccinazione per le persone con un'infezione da SARS-CoV-2 confermata	4
2.2 Esecuzione della vaccinazione	4
2.2.1 Determinazione dell'indicazione, misure precauzionali e controindicazioni	4
2.2.2 Consenso informato	5
2.2.3 Somministrazione	6
2.2.4 Documentazione della vaccinazione	6
<b>3. Caratteristiche di Nuvaxovid® (NVX-CoV2373)</b>	<b>6</b>
3.1 Struttura e funzionamento di questo vaccino a subunità adiuvato	6
3.2 Componenti	6
3.3 Omologazione	7
3.4 Immunogenicità umorale e cellulo-mediata	7
3.4.1 Immunizzazione di base con Nuvaxovid®	7
3.4.2 Immunogenicità contro le varianti preoccupanti (VOC)	8
3.5 Efficacia in studi clinici	8
3.5.1 Immunizzazione di base con Nuvaxovid®	8
3.5.2 Efficacia contro le varianti	9
3.5.3 Efficacia su persone affette da immunodeficienza	10
3.6 Effetti indesiderati delle vaccinazioni (EIV)	12
3.7 Cosomministrazione con altri vaccini	13
3.8 Dati attualmente disponibili sull'immunogenicità e sulla sicurezza di una vaccinazione di richiamo omologa o eterologa (dose di richiamo) con Nuvaxovid®	14
<b>4. Documentazione e notifica degli effetti indesiderati della vaccinazione</b>	<b>14</b>
<b>5. Volontarietà della vaccinazione</b>	<b>15</b>
<b>6. Assunzione dei costi</b>	<b>15</b>
<b>Allegato 1: Gruppi target per la vaccinazione anti-COVID-19</b>	<b>16</b>
<b>Allegato 2: Raccomandazioni per la vaccinazione con vaccini anti-COVID-19 dei pazienti con allergie note (procedura secondo l'anamnesi delle allergie)</b>	<b>17</b>



## Bibliografia

18

### Riepilogo delle tabelle, delle figure e dei documenti allegati

Tabella 1: <b>Raccomandazione di vaccinazione</b> con Nuvaxovid® di Novavax	<a href="#">Pag. 3</a>
Tabella 2: <b>Efficacia</b> di Nuvaxovid® contro le forme sintomatiche e gravi di COVID-19	<a href="#">Pag 11</a>
Allegato 1: <b>Gruppi target per la vaccinazione</b> anti-COVID-19	<a href="#">Pag 16</a>
Allegato 2: Raccomandazioni per la vaccinazione con vaccini anti-COVID-19 dei pazienti con <b>allergie</b> (procedura secondo l'anamnesi delle allergie)	<a href="#">Pag 17</a>

## 1. Contesto/situazione iniziale

La raccomandazione di vaccinazione per il vaccino a base proteica Nuvaxovid® di Novavax (NVX-CoV2373) si basa sulla [strategia di vaccinazione anti-COVID-19](#) dell'Ufficio federale della sanità pubblica (UFSP) e della Commissione federale per le vaccinazioni (CFV) nonché sulla situazione epidemiologica attuale e sulla copertura vaccinale contro la COVID-19 in Svizzera.

Swissmedic ha omologato Nuvaxovid® in Svizzera il 13 aprile 2022. La raccomandazione di vaccinazione con il vaccino a subunità adiuvato Nuvaxovid® di Novavax amplia l'offerta di vaccini anti-COVID-19 con una terza tecnologia e un quarto vaccino.

### 1.1 Strategia di vaccinazione anti-COVID-19

Conformemente alla strategia di vaccinazione, gli obiettivi sovraordinati della vaccinazione anti-COVID-19 restano:

1. ridurre il carico di malattia COVID 19 e in particolare i decorsi gravi e letali;
2. garantire l'assistenza sanitaria;
3. ridurre le conseguenze negative sul piano sanitario, psicologico, sociale ed economico della pandemia di COVID-19.

Per raggiungere questi obiettivi, sin dall'avvio della campagna di vaccinazione è stata adottata, sulla base delle caratteristiche note dei vaccini, una strategia di vaccinazione basata sui gruppi a rischio, indirizzata in ordine decrescente ai gruppi target definiti nella strategia di vaccinazione (cfr. [allegato 1](#) e strategia di vaccinazione). **La strategia svizzera di vaccinazione anti-COVID-19 si basa prioritariamente sui vaccini a mRNA** (cfr. «[Raccomandazione di vaccinazione per i vaccini a mRNA contro la COVID-19](#)»). La tecnologia dei vaccini a mRNA si sta rivelando molto efficace e sicura nell'impiego su larga scala. L'offerta di vaccini anti-COVID-19 è stata ampliata con la raccomandazione di vaccinazione con il vaccino vettoriale basato su adenovirus Janssen (29 settembre 2021). Con il vaccino a subunità adiuvato **NVX-CoV2373 di Novavax** è ora disponibile in Svizzera un quarto vaccino, sviluppato con la partecipazione della [Coalizione per le innovazioni nella preparazione alle epidemie](#) (CEPI), che alla fine del 2021 ha ottenuto dall'OMS un'«autorizzazione per l'uso di emergenza».

Con un valore >96 %, i risultati degli studi di omologazione di **NVX-CoV2373** (cfr. cap. 3.6) condotti negli Stati Uniti, in Messico e nel Regno Unito mostrano un'efficacia di due dosi di Nuvaxovid® contro le infezioni sintomatiche da SARS-CoV-2 analoga a quella dei vaccini a mRNA (Comirnaty® o Spikevax®), pari al 94-95 % contro la variante originale del virus proveniente da Wuhan e i virus affini. L'efficacia contro le infezioni sintomatiche di due dosi di Nuvaxovid® si è rivelata nettamente superiore a quella di una dose del vaccino vettoriale basato su adenovirus Vaccine Janssen® (66-67 %). Contro le forme gravi di COVID-19, l'efficacia di Nuvaxovid® è paragonabile a quella dei vaccini a mRNA. In uno studio condotto in Sudafrica, Nuvaxovid® ha tuttavia evidenziato un'efficacia ridotta del 50 % circa contro le infezioni sintomatiche di COVID-19 dalla variante Beta del virus, dominante nell'Africa australe nel 2021. In merito all'efficacia contro le varianti Delta e Omicron sono disponibili solo dati molto limitati.



Gli antigeni Spike sono prodotti dal Serum Institute of India. Nell'Unione europea, il vaccino è fabbricato nella Repubblica Ceca, in Spagna e in Polonia sotto il marchio Nuvaxovid®. Il titolare dell'omologazione di Nuvaxovid® per la Svizzera è la Future Health Pharma GmbH, 8620 Wetzikon ZH. In India, il vaccino è fabbricato dal Serum Institute of India sotto il marchio Covovax®.

## 2. Raccomandazioni per la vaccinazione con Nuvaxovid®

### 2.1 Raccomandazione per l'immunizzazione di base (prima vaccinazione)

Sulla base delle caratteristiche dei vaccini a mRNA nonché a causa dei dati ancora insufficienti sulla durata della protezione di Nuvaxovid®, **attualmente** si raccomanda a **tutti i gruppi target della strategia di vaccinazione** di farsi vaccinare **prioritariamente** con **vaccini a mRNA**.

Il vaccino Nuvaxovid® (NVX-CoV2373) offre una buona protezione contro i decorsi gravi e può prevenire anche le infezioni sintomatiche lievi. Rispetto alla variante originale del virus proveniente da Wuhan, la protezione è tuttavia leggermente ridotta contro le infezioni lievi dalla variante Alfa e fortemente ridotta contro la variante Beta, mentre i dati pubblicati su Delta e Omicron sono ancora insufficienti. In base a queste caratteristiche e all'omologazione da parte di Swissmedic, la CFV e l'UFSP raccomandano due dosi di Nuvaxovid® alle seguenti persone (cfr. anche tabella 1):

**persone a partire dai 18 anni non in gravidanza né in allattamento che non possono farsi vaccinare con un vaccino a mRNA (Spikevax® di Moderna o Comirnaty® di Pfizer/BioNtech) per motivi medici<sup>1</sup> o rifiutano i vaccini a mRNA.**

(Persone affette da immunodeficienza: cfr. cap. 2.2.1)

#### 2.1.1 Schema di vaccinazione per l'immunizzazione di base

**Lo schema di vaccinazione raccomandato** per l'immunizzazione di base **comprende 2 dosi di vaccino Nuvaxovid® a distanza di 4 settimane**. L'intervallo minimo omologato è di 21 giorni.

La somministrazione avviene **per via intramuscolare** (i.m.).

**Tabella 1: Raccomandazione per l'immunizzazione di base (prima vaccinazione) con Nuvaxovid® di Novavax**

Vaccino (denominazione tecnica) Ditta	Età e gruppo target	Schema di vaccinazione raccomandato (e omologato) per l'immunizzazione di base (Link: <a href="http://www.swissmedicinfo.ch">www.swissmedicinfo.ch</a> )	
		Numero di dosi (applicazione) Volume	Intervallo raccomandato
<b>Nuvaxovid®</b> (NVX-CoV2373) di Novavax	Tutte le persone <b>a partire dai 18 anni</b> non in gravidanza né in allattamento <sup>a)</sup> che non possono farsi vaccinare con un vaccino a mRNA per motivi medici <sup>1</sup> o rifiutano i vaccini a mRNA.	2 dosi (i.m.) da 0,5 ml	<b>4 settimane</b> (intervallo minimo secondo l'omologazione: 3 settimane)

<sup>a)</sup> Attualmente la vaccinazione con Nuvaxovid® non è raccomandata alle donne in gravidanza o in allattamento a causa dei dati ancora insufficienti sulla sicurezza.

<sup>1</sup> Controindicazioni per i vaccini a mRNA secondo la raccomandazione della Società svizzera di allergologia e immunologia, cfr. [allegato 2](#). Raccomandazione di vaccinazione per le persone che dopo la somministrazione di un vaccino a mRNA hanno avuto una reazione anafilattica confermata da uno specialista o una grave reazione sistemica di natura non allergica, cfr. [Raccomandazione di vaccinazione con i vaccini a mRNA contro la COVID-19, cap. 10.5](#).



Non sono ancora stati pubblicati dati di studi sulla risposta immunitaria o sull'efficacia dopo uno schema di vaccinazione eterologa per l'immunizzazione di base con 2 dosi, ossia una dose di Nuvaxovid® prima o dopo la somministrazione di un vaccino a mRNA o di un vaccino vettoriale. Questo schema di vaccinazione eterologo non è omologato né generalmente raccomandato. Eccezioni: cfr. raccomandazione di vaccinazione per le persone che dopo la somministrazione di un vaccino a mRNA hanno avuto una reazione anafilattica confermata da uno specialista o una grave reazione sistemica di natura non allergica (cap. 10.5 della Raccomandazione di vaccinazione per i vaccini a mRNA contro la COVID-19).

### 2.1.2 Schema di vaccinazione per le persone con un'infezione da SARS-CoV-2 confermata

Analogamente alla vaccinazione con i vaccini a mRNA, per l'immunizzazione di base alle persone guarite da un'infezione da SARS-CoV-2 confermata è raccomandata una dose del vaccino **Nuvaxovid®** a partire da un **intervallo minimo di 4 settimane** ed entro 3 mesi dall'infezione o al più presto se l'infezione è stata rilevata più di 3 mesi prima (per informazioni dettagliate cfr. [«Raccomandazione di vaccinazione con i vaccini a mRNA contro la COVID-19»](#)).

## 2.2 Esecuzione della vaccinazione

### 2.2.1 Determinazione dell'indicazione, misure precauzionali e controindicazioni

#### *Determinazione dell'indicazione*

- La vaccinazione con Nuvaxovid® è raccomandata alle persone **a partire dai 18 anni** non in gravidanza né in allattamento che non possono farsi vaccinare con un vaccino a mRNA per motivi medici<sup>2</sup> o rifiutano i vaccini a mRNA.
- In caso di **grave malattia acuta** o di **febbre** (38 °C o superiore), la vaccinazione deve essere rimandata. Dopo **un'infezione da SARS-CoV-2 confermata** o **la guarigione dalla COVID-19** occorre aspettare 4 settimane prima della vaccinazione. In caso di raffreddamento lieve è invece possibile eseguire la vaccinazione.
- Alle **persone affette da immunodeficienza**, comprese quelle che ricevono una terapia immunosoppressiva, in attesa di sufficienti dati scientifici sul vaccino NVX-CoV2373 è raccomandata **prioritariamente** la vaccinazione anti-COVID-19 con i **vaccini a mRNA** omologati in Svizzera (informazioni dettagliate: [«Raccomandazione di vaccinazione con i vaccini a mRNA contro la COVID-19»](#), cap. 3.3). L'efficacia di Nuvaxovid® (come per gli altri vaccini) può essere inferiore nelle persone affette da immunodeficienza. Una vaccinazione con Nuvaxovid® va presa in considerazione nel singolo caso soltanto se dalla valutazione individuale dei rischi e dei benefici (efficacia, tollerabilità) risulta che i benefici potenziali prevalgono rispetto alla vaccinazione con un vaccino a mRNA.

#### *Misure precauzionali*

- Le misure precauzionali in caso di reazione allergica comprendono personale sanitario formato con accesso diretto a un kit di pronto soccorso, adrenalina compresa (p. es. autoiniettore) e almeno 15 minuti di osservazione sul posto dopo la 1<sup>a</sup> dose di vaccino e 5 minuti dopo la 2<sup>a</sup> dose, se la prima è stata ben tollerata.
- In caso di anafilassi ad altri vaccini nell'anamnesi o di persone con gravi allergie acute di cui non è nota la causa scatenante occorre procedere ad accertamenti preliminari e adottare le misure precauzionali come per la vaccinazione con altri vaccini (cfr. [calendario vaccinale](#)).
- Per le persone che prendono anticoagulanti, dopo l'iniezione intramuscolo è importante assicurare una buona compressione.



- Valgono le misure precauzionali usuali per le vaccinazioni (regole di igiene, rispetto delle indicazioni relative al confezionamento fornite dal fabbricante, tecniche di iniezione, informazione e sicurezza del paziente, equipaggiamento in caso di reazione grave, misure di tracciabilità dei lotti e delle persone vaccinate).

### **Controindicazioni**

- Un'ipersensibilità o una reazione allergica nota al vaccino Nuvaxovid® o ai suoi componenti (principio attivo, adiuvante o eccipienti, cfr. cap. 3.2) rappresentano una controindicazione alla vaccinazione. Cfr. anche allegato 2: Raccomandazioni per la vaccinazione con vaccini anti-COVID-19 dei pazienti con allergie (procedura secondo l'anamnesi delle allergie).
- Non essendo ancora disponibili sufficienti dati sulla sicurezza di Nuvaxovid® per le donne in gravidanza o in allattamento, per il momento il vaccino non è raccomandato a questo gruppo target.

### **2.2.2 Consenso informato**

Dal punto di vista giuridico, qualsiasi vaccinazione costituisce un intervento sull'integrità fisica, legittimato unicamente dal consenso informato della persona interessata. Le persone capaci di discernimento che vogliono farsi vaccinare o i loro rappresentanti legali devono essere informati in merito alla vaccinazione e il loro consenso deve essere documentato. Il consenso non richiede strettamente una firma.

**Per poter fornire un consenso informato gli interessati devono ricevere informazioni sui seguenti punti:**

- vaccinazione: tipo, numero di iniezioni, vantaggi e svantaggi, tollerabilità, efficacia;
- misure di protezione individuali che occorre continuare a rispettare (distanziamento, mascherina, igiene ecc.);
- alternative alla vaccinazione: malattia, trattamento farmacologico;
- possibili effetti indesiderati della vaccinazione (EIV) e cosa fare alla comparsa di sintomi;
- gratuità della vaccinazione.

Per la vaccinazione anti-COVID-19, i dati riguardanti le vaccinazioni effettuate vengono registrati anche elettronicamente e analizzati in forma anonimizzata per fini statistici. Nell'ambito del colloquio informativo occorre spiegare anche questo salvataggio elettronico dei dati. Pertanto deve essere ottenuto e documentato il consenso sia per la vaccinazione sia per la registrazione dei dati. L'informazione può essere data anche in forma scritta (p. es. scheda informativa o promemoria). Occorre anche offrire la possibilità di porre domande.

### **Chi dà il consenso per le persone (divenute) incapaci di discernimento?**

Prima della vaccinazione occorre determinare la volontà presunta della persona incapace di discernimento. Tale volontà può essere determinata sulla base delle direttive del paziente oppure facendo capo alle persone con diritto di rappresentanza (di norma i familiari più prossimi) o a un rappresentante designato dall'autorità (curatore). In mancanza di queste possibilità, la decisione spetta ai familiari della persona incapace, in un ordine preciso definito dalla legge (sistema a cascata). Per familiari si intendono il coniuge o il partner registrato e altre persone conviventi e, in ordine successivo, i discendenti, i genitori e infine fratelli e sorelle.

### **Che cosa significa «capace di discernimento»?**

È capace di discernimento chi è capace di valutare una situazione e le sue conseguenze e di prendere le giuste decisioni che ne conseguono. La capacità di discernimento deve essere accertata in riferimento a una situazione concreta e alla questione che si pone nel caso specifico. Il consenso deve essere documentato.



### 2.2.3 Somministrazione

- I vaccini a subunità vengono iniettati **per via intramuscolare** nel muscolo deltoide.
- Dopo la somministrazione della prima dose, la persona vaccinata deve rimanere sotto osservazione per almeno **15 minuti nel luogo** in cui è stata effettuata la vaccinazione. Dopo la somministrazione della 2<sup>a</sup> dose sono sufficienti **5 minuti**, se la 1<sup>a</sup> dose è stata ben tollerata.
- La somministrazione deve essere effettuata per via intramuscolare anche nelle **persone che prendono anticoagulanti**. Dopo l'iniezione è importante assicurare una buona compressione (cfr. [calendario vaccinale](#), cap. 5e).
- In merito alla cosomministrazione di Nuvaxovid® con altri vaccini (non anti-COVID-19): cfr. capitolo 3.7.

### 2.2.4 Documentazione della vaccinazione

Ogni persona che si fa vaccinare riceve un attestato di vaccinazione in cui figurano le seguenti informazioni: la data, il vaccino somministrato con il nome commerciale, il fabbricante, la dose, il numero di lotto e il nome della persona che ha eseguito la vaccinazione e del responsabile.

## 3. Caratteristiche di Nuvaxovid® (NVX-CoV2373)

### 3.1 Struttura e funzionamento di questo vaccino a subunità adiuvato

Nuvaxovid® è composto da una subunità ricombinante di **SARS-CoV-2**, ossia la **glicoproteina Spike (S)** e un **adiuvante** (potenziatore dell'efficacia).

A differenza dei vaccini a mRNA, che inducono le cellule dell'organismo stesse a produrre la **glicoproteina S**, con il vaccino Nuvaxovid è somministrata direttamente una determinata quantità di glicoproteine S (5 µg). Diversi vaccini a subunità sono già impiegati dagli anni '70 (p. es. quello contro l'epatite B). In Nuvaxovid®, la glicoproteina S è prodotta integrando i geni leggermente modificati della glicoproteina S del SARS-CoV-2 in un baculovirus. I baculovirus sono una grande famiglia di virus, che non infettano cellule di vertebrati, bensì di insetti. I baculovirus con la glicoproteina S sono coltivati in una linea cellulare di falena (Sf9). Fino a 14 delle glicoproteine S ricombinanti così ottenute sono unite per formare particelle di lipidi sintetici (Ø 30-40 nm), che hanno una dimensione simile a quella dei coronavirus [1].

L'**adiuvante Matrix-M** è una **particella** di saponina (un estratto vegetale della *Quillaja saponaria*), colesterolo e fosfolipidi. Il Matrix-M è un complesso immunostimolante (ISCOM), che stimola sia la risposta immunitaria umorale (cellule B e anticorpi) sia quella cellulare (soprattutto tramite cellule helper Th1). Matrix-M è impiegato quale potenziatore dell'efficacia anche in candidati ai vaccini ad esempio contro la malaria (Malaria R21; 2019) o l'influenza (NanoFlu; 2021). La saponina è utilizzata come adiuvante anche in altri vaccini omologati (p. es. il vaccino contro l'herpes zoster Shingrix). La sicurezza e l'immunogenicità dell'adiuvante **Matrix-M** sono già state confermate su 1333 persone dai 65 anni in su in uno studio di non inferiorità per un vaccino antinfluenzale nonché su 450 bambini in età compresa tra i 5 e 17 mesi in uno studio di fase 2b per il vaccino contro la malaria R21 [2, 3].

### 3.2 Componenti

**Una dose (0,5 ml)** di Nuvaxovid® contiene 5 µg di particelle di lipidi a base di glicoproteine S ricombinanti e 50 µg dell'adiuvante Matrix-M (cfr. anche cap. 3.1). Gli altri **componenti (eccipienti)** di Nuvaxovid® sono: disodio idrogeno fosfato eptaidrato, sodio diidrogeno fosfato monoidrato, disodio idrogeno fosfato diidrato, sodio cloruro, polisorbato 80, colesterolo, fosfatidilcolina (incluso α-tocoferolo tutto racemico), potassio diidrogeno fosfato, potassio cloruro, acqua per preparazioni iniettabili. (Link: [www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch))



### 3.3 Omologazione

Il vaccino anti-COVID-19 ricombinante adiuvato **NVX-CoV2373** è stato omologato da [Swissmedic](#) il 13. aprile 2022 con la denominazione **Nuvaxovid®** per le persone **a partire dai 18 anni**.

A metà febbraio 2022, NVX-CoV2373 aveva ottenuto un'**autorizzazione per l'uso di emergenza** dell'**OMS** per le persone a partire dai 18 anni (**17 novembre 2021**; [4]), un'autorizzazione dell'EMA [5] e nel Regno Unito, un'autorizzazione nelle Filippine e in India (come «Covovax®») nonché una **piena approvazione** temporanea («provisional approval») della durata di 6 mesi **in Australia** [6].

Stoccaggio, preparazione e somministrazione

Nuvaxovid® va conservato al riparo dalla luce in frigorifero a una temperatura compresa tra 2 e 8 °C e non può essere congelato. La durata di conservazione delle confezioni non aperte è di 9 mesi. I flaconcini già aperti devono essere stoccati tra 2 e 25 °C e utilizzati entro 6 ore. I flaconcini multidose contengono 10 dosi da 0,5 ml pronte per l'uso. Ogni dose da 0,5 ml va aspirata con un ago e una siringa sterili e iniettata per via intramuscolare, preferibilmente nel muscolo deltoide del braccio. Per lo stoccaggio e la preparazione del vaccino occorre osservare le informazioni professionali di Swissmedic. (Link: [www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch))

### 3.4 Immunogenicità umorale e cellulo-mediata

#### 3.4.1 Immunizzazione di base con Nuvaxovid®

L'immunogenicità e la sicurezza del vaccino anti-COVID-19 a subunità adiuvato NVX-CoV2373 sono state esaminate in uno studio randomizzato controllato con placebo (RCT) di fase 1/2 condotto in Australia (Keech et al. [7]) nonché in uno studio RCT di fase 2 condotto in Australia e negli Stati Uniti (Formica et al. [8]). Entrambi gli studi erano finalizzati anche alla determinazione del dosaggio (5 verso 25 µg), della necessità della 2<sup>a</sup> dose a distanza di 21 giorni nonché dell'idoneità di 50 µg dell'adiuvante Matrix-M1.

Nello studio di fase 1/2 di Keech et al. (131 persone sane di 18-59 anni, 23 delle quali hanno ricevuto il placebo (NaCl)), gli end point primari erano la reattogenicità e l'immunogenicità (titolo IgG anti spike (ELISA) il 35.mo giorno dopo la 2<sup>a</sup> dose), mentre tra i risultati secondari figurano la neutralizzazione del virus di tipo selvatico (test di microneutralizzazione), le risposte dei linfociti T (*cytokine staining*) e gli EIV. [7] Due dosi di vaccino NVX-CoV2373 somministrate a persone sieronegative per il SARS-CoV-2 hanno indotto una robusta risposta immunitaria (sieroconversione) con anticorpi in grado di legarsi alla proteina Spike 7 giorni dopo la 2<sup>a</sup> dose. Nelle persone vaccinate, i titoli degli anticorpi erano leggermente superiori rispetto a quelli rilevati nel siero di persone guarite dal SARS-CoV-2. La presenza dell'adiuvante Matrix-M ha indotto una robusta risposta immunitaria, un risparmio antigenico e una solida risposta dei linfociti T CD4+ helper del tipo 1 (Th1) con un profilo Th1 favorevole (secrezione di IFN gamma, IL-2).

La duplice somministrazione di 5 µg dell'antigene con adiuvante ha indotto un titolo medio geometrico (GMT) di 63 160 IgG anti Spike (unità ELISA). Questo valore era circa 8 volte superiore a quello di sieri di convalescenti paragonabili, prelevati da pazienti COVID-19 ambulatoriali sintomatici non vaccinati (valori di neutralizzazione del virus di tipo selvatico IC > 99%: 7420) ed era anche leggermente superiore a quello di pazienti COVID-19 ospedalizzati (53 391).

14 giorni dopo la 2<sup>a</sup> dose, la vaccinazione adiuvata (5 µg) ha inoltre prodotto valori di microneutralizzazione del SARS-CoV2 di tipo selvatico (concentrazione di inibizione IC > 99%) pari a 3906. A titolo di paragone, i valori nei sieri di convalescenti prelevati da pazienti COVID-19 ambulatoriali sintomatici erano pari a 837 e quelli di pazienti COVID-19 ospedalizzati a 7457 (Keech et al. [7]).

Nello studio di fase 2 di Formica et al. (1283 persone sane in due fasce di età 18-59 [55%] e 60-84 anni [45%]: complessivamente 257 partecipanti hanno ricevuto un placebo, 1026 il vaccino in diversi dosaggi



e con o senza adiuvante) gli end point primari erano l'immunogenicità (proteina IgG anti Spike), la reatogenicità per 7 giorni e gli EIV. Un importante end point secondario era la presenza di anticorpi neutralizzanti contro virus di tipo selvatico. [5]. Entrambi gli schemi a 2 dosi (5- $\mu$ g e 25- $\mu$ g) di NVX-CoV2373 hanno indotto robuste risposte immunitarie nei partecipanti giovani e anziani. Nello schema a 2 dosi con 5  $\mu$ g, 14 giorni dopo la 2<sup>a</sup> dose i GMT per le proteine anti Spike erano pari a complessivamente 44 421 EU/ml (intervallo di confidenza (CI) 95%: 37 929-52 024). I GMT erano di 65 019 EU/ml (55 485-76 192) nella fascia di età più giovane (fino a 59 anni) e di 28 137 EU/ml (21 617-36 623) in quella più anziana (a partire da 60 anni).

I valori per la microneutralizzazione del virus di tipo selvatico (concentrazione di inibizione IC<sub>50%</sub>) erano di 2201 (95% CI: 1343-3608) per i partecipanti più giovani e di 981 (560-1717) per quelli più anziani, con tassi di sierconversione del 100% in entrambe le fasce di età. Le reazioni agli anticorpi neutralizzanti hanno superato quelle in un panel di sieri di convalescenti per entrambe le fasce di età [8].

### 3.4.2 Immunogenicità contro le varianti preoccupanti (VOC)

In merito all'immunogenicità nei confronti della variante **Omicron** BA.1, nel dicembre 2021 è stato pubblicato un parere della ditta Novavax [Link](#), in base al quale dopo la comparsa delle VOC Alfa, Beta e Delta sono stati analizzati i titoli degli anticorpi negli studi di fase 1/2 di Novavax in corso in Australia e negli Stati Uniti. I partecipanti che dopo 6 mesi hanno ricevuto una 3<sup>a</sup> dose di NVX-CoV2373 quale richiamo/booster sono stati sottoposti a un'analisi degli anticorpi contro diverse VOC nell'agosto 2021 (cfr. anche cap. 3.8.) Gli anticorpi IgG anti Spike dopo la dose di richiamo erano funzionali e l'incremento dei titoli di microneutralizzazione, pari a 4,6-5,5 volte, erano superiori rispetto a quelli dopo le prime due dosi negli studi di fase 3. Un'analisi a posteriori ha inoltre stabilito un'efficacia del 94% contro la variante Alfa [9].

## 3.5 Efficacia in studi clinici

### 3.5.1 Immunizzazione di base con Nuvaxovid®

Nel 2021, l'efficacia clinica di due dosi di Nuvaxovid® (5  $\mu$ g con adiuvante) a distanza di 21 giorni su adulti in età compresa tra 18 e 84 anni è stata esaminata in tre studi multicentrici, randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo di fase 2b (in Sudafrica) e 3 (nel Regno Unito nonché negli Stati Uniti/in Messico) [10–12]. La **tabella 2** fornisce una panoramica sui tre studi e sui risultati ottenuti in merito all'efficacia clinica di Nuvaxovid®.

#### ***Analisi primarie dell'efficacia rispetto a casi di COVID-19 sintomatici (da lievi a gravi) confermati da un test PCR***

Lo studio di fase 2a/b condotto da **Shinde V. et al. in Sudafrica** [12] ha coinvolto complessivamente 3698 persone in età compresa tra 18 e 84 anni. Tra di essi vi erano 951 partecipanti sieropositivi all'HIV (25%) in età compresa tra 18 e 64 anni. Gli end point primari erano l'efficacia e la sicurezza di Nuvaxovid® contro le infezioni da SARS-CoV-2 sintomatiche confermate da un test PCR  $\geq$  7 giorni dopo la 2<sup>a</sup> dose. Tra i 2684 partecipanti sieronegativi per il SARS-CoV-2 all'inizio dello studio hanno sviluppato un'infezione sintomatica, cioè la malattia COVID-19, 15 partecipanti nel gruppo vaccino e 29 nel gruppo placebo, il che corrisponde a un'efficacia della vaccinazione del 49,4% (95% CI: 6,1-72,8). L'efficacia sui partecipanti negativi all'HIV era del 60,1% (19,9-80,1). 38 isolati sequenziati su 41 (92,7%) hanno evidenziato la variante B.1.351 del SARS-CoV-2 (Beta), contro la quale l'analisi dell'efficacia a posteriori sui partecipanti negativi all'HIV era del 51,0% (-0,6-76,2). L'efficacia sui partecipanti positivi all'HIV era nettamente inferiore.

Lo **studio di fase 3** con per-protocol 14 039 partecipanti sieronegativi all'inizio dello studio (età 18-84 anni) in 33 siti nel Regno Unito ha randomizzato adulti in età compresa tra 18 e 84 anni per due dosi intramuscolari da 5  $\mu$ g di NVXCoV2373 o placebo a distanza di 21 giorni in rapporto 1:1. L'end point primario relativo all'efficacia era un'infezione da SARS-CoV-2 lieve, media o grave confermata da un



test PCR, manifestatasi almeno 7 giorni dopo la 2<sup>a</sup> dose. Il 27,9% dei partecipanti aveva 65 o più anni e il 44,6% aveva una malattia cardiaca, respiratoria o endocrina cronica pregressa oppure un'infezione da HIV. Sono state segnalate infezioni su 10 partecipanti nel gruppo vaccino e 96 nel gruppo placebo e i sintomi sono comparsi almeno 7 giorni dopo la 2<sup>a</sup> iniezione, il che corrisponde a un'efficacia del vaccino pari all'89,7% (95% CI: 80,2-94,6). Sono stati dichiarati 5 casi di COVID-19 con decorso grave, tutti nel gruppo placebo [11].

Nello **studio di fase 3** condotto negli Stati Uniti e in Messico su 29 949 partecipanti sieronegativi per il SARS-CoV-2 in età  $\geq 18$  anni (età media 47 anni; 12,6%  $\geq 65$  anni), randomizzati tra la fine di dicembre 2020 e la metà di febbraio 2021 in rapporto 2:1, 19 714 partecipanti hanno ricevuto il vaccino e 9868 il placebo (NaCl). I partecipanti sono stati assegnati a due dosi di NVX-CoV2373 o al placebo a distanza di 21 giorni secondo il principio di casualità. La popolazione di studio è stata osservata fino al 19 aprile 2021 (periodo mediano di follow-up per l'efficacia: circa 3 mesi). L'end point primario era l'efficacia contro le infezioni da SARS-CoV-2 confermate da un PCR almeno 7 giorni dopo la 2<sup>a</sup> dose. Sull'arco di 3 mesi sono stati rilevati 77 casi di COVID-19 – 14 nel gruppo vaccino e 63 nel gruppo placebo (efficacia per protocol 90,4%; 95% CI: 82,9-94,6;  $P < 0,001$ ) [10].

Uno studio con >30 000 adolescenti condotto negli Stati Uniti è in corso di valutazione dal punto di vista dell'immunogenicità, dell'efficacia e della sicurezza in vista di un'estensione pediatrica agli adolescenti in età compresa tra **12 e 17 anni** (Link: [ClinicalTrials.gov: NCT04611802](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04611802)). Al 1° marzo lo studio non era ancora stato pubblicato, l'analisi intermedia svolta dalla ditta con numeri ancora bassi evidenzia una buona tollerabilità ed efficacia per i bambini e gli adolescenti in età compresa tra 12 e 17 anni.

### **Efficacia contro le forme gravi di COVID-19**

In tutti e tre gli studi, complessivamente solo 20 casi, il numero di **forme gravi e critiche di COVID-19** era relativamente basso. Questo su circa 47 600 partecipanti – la maggior parte dei quali ha ricevuto il vaccino NVX-CoV2373. Si sono manifestate forme gravi di COVID-19 solo nei gruppi placebo. L'efficacia puramente matematica fino al 100% evidenzia tuttavia un chiaro beneficio offerto da Nuvaxovid® in termini di protezione dalle forme gravi di COVID-19 (**tabella 2**), che rientra in un ordine di grandezza paragonabile alla protezione offerta dai vaccini a mRNA. Nello studio di fase 3 (Stati Uniti e Messico) si sono verificati 10 casi di gravità media e 4 casi gravi, tutti nel gruppo placebo [10].

In nessuno dei tre studi si sono verificati **decessi per COVID-19**. L'ampia maggioranza dei partecipanti era tuttavia stata assegnata a uno dei gruppi vaccino (e non ai gruppi placebo).

### **3.5.2 Efficacia contro le varianti**

I tre studi di fase 2b e 3 menzionati hanno esaminato l'efficacia contro le VOC **Alfa e Beta**. L'efficacia contro le varianti in circolazione in Sudafrica alla fine del 2020 (prevalentemente Beta) si aggirava intorno al 50% [12]. Un'analisi a posteriori dello studio di fase 3 condotto nel Regno Unito ha evidenziato un'efficacia dell'86,3% (71,3-93,5) contro la variante B.1.1.7 (Alfa) e del 96,4% (73,8-99,5) contro la variante Wuhan/WIV04/2019, ossia le varianti non B.1.1.7 [11]. Nello studio di fase 3 condotto negli Stati Uniti e in Messico, la maggior parte dei genomi virali sequenziati (48 su 61; 79%) erano VOC o varianti di interesse (VOI) – prevalentemente B.1.1.7 (Alfa) (31 dei 35 genomi per VOC, 89%). L'efficacia contro le malattie causate da **VOI/VOC** era del **92,6%** (83,6-96,7); contro le varianti non VOI/VOC era invece del 100% e contro la variante **Alfa** del **94%** circa [10] (**tabella 2**).

Non sono ancora disponibili dati provenienti da studi sull'efficacia clinica contro le varianti **Delta o Omicron**.

Novavax sta conducendo studi per valutare l'immunogenicità e l'efficacia di Nuvaxovid® contro diverse **varianti del virus, compresa la Omicron**, nei quali esamina la capacità degli anticorpi di persone vaccinate di neutralizzare la variante Omicron; i dati di laboratorio sono attesi nei prossimi mesi. Lo studio dovrà anche esaminare se gli anticorpi dei vaccinati bloccano il legame della proteina Spike di Omicron al recettore hACE2 [9]. È testato un vaccino di Novavax **specifico contro Omicron** (link: [ClinicalTrials.gov: NCT05029856](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT05029856).)



### 3.5.3 Efficacia su persone affette da immunodeficienza

L'efficacia, la sicurezza e l'immunogenicità di Nuvaxovid® è stata esaminata su un numero limitato di persone affette da immunodeficienza. Allo studio di Dunkle et al. hanno partecipato persone con malattie preesistenti (cardiache, respiratorie o nefrologiche, diabete tipo 2, obesità, sieropositività all'HIV), spesso associate a nessuno o pochi disturbi immunitari. L'efficacia su questi partecipanti era equivalente a quella dei partecipanti senza malattie preesistenti: contro le infezioni da SARS-CoV-2 sintomatiche confermate da un test PCR era infatti del 90,8% (95% CI: 79,2-95,9) contro l'89,9% (95% CI: 77,1-95,6) per le persone sane non obese [10].

Nello studio di fase 2b condotto da Shinde et al. in Sudafrica, NVX-CoV2373 si è rivelato inefficace in un sottogruppo di 250 persone **positive all'HIV**, ma il numero di malati era molto basso (4 nel gruppo vaccino contro 2 nel gruppo placebo) [12]. È in corso di avvio un nuovo studio sull'efficacia e sulla sicurezza di Nuvaxovid® **su persone infettate dall'HIV** in età compresa tra 18 e 65 anni (link: Clinical-Trials.gov: [NCT05112848](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT05112848)).

Come per tutte le vaccinazioni, l'efficacia di Nuvaxovid® su persone affette da immunodeficienza o immunosopresse è probabilmente inferiore rispetto a quella sulle persone immunocompetenti. Fintanto che non saranno disponibili dati scientifici sufficienti su questo gruppo target, compresi dati sulla protezione a lungo termine, a questi pazienti vanno somministrati prioritariamente i vaccini a mRNA (cfr. anche 2.2.1.).



**Tabella 2: Efficacia di Nuvaxovid® contro la COVID-19 in tre studi di fase 2b III**

Studio: primo autore, n. parteci- panti)	Luogo, pe- riodo, età, variante di SARS- CoV-2 do- minante (%)	Sotto- gruppo (età, altri)	COVID-19 sintomatica PCR+; ≥ 7 giorni dopo la 2 <sup>a</sup> dose			Forma grave di COVID-19 PCR+; ≥ 7 giorni dopo la 2 <sup>a</sup> dose		
			Nu- vaxo- vid®	Pla- cebo (NaCl)	Effica- cia % Effi- cacy (95 % CI)	Nu- vaxovi d®	Pla- cebo (NaCl)	Effica- cia % Effi- cacy (95 % CI)
<b>Shinde V. et al. [12]</b> n. = 3698	<b>Sudafrica</b> Novembre-dicembre 2020 <b>Beta</b> (B.1.351): 93 %	<b>Tutti</b> 18-84 anni	21 / 1857	42 / 1841	<b>50,4</b> (16,6- 70,5)	0 / 1857	1 / 1841	(100) --
		18-84 anni sieronega- tivi	15 / 1357	29 / 1327	<b>49,4</b> (6,1- 72,8)	--	--	--
		18-84 anni neg. HIV	11 / 1281	27 / 1255	<b>60,1</b> (19,9- 80,1)	--	--	--
		18- <b>64</b> anni sieropositivi neg. HIV	6 / 467	13 / 484	<b>52,2</b> (-24,8- 81,7)	--	--	--
<b>Heath P. et al. [11]</b> n. = 14 039	<b>Regno Unito</b> Ottobre-di- cembre 2020 18-84 anni Tutte le va- rianti	Tutti: ITT <sup>a</sup>	42 / 7569	141 / 7570	<b>70,4</b> (58,3- 79,1)	0 / 7569	5 / 7570	(100) --
		Per proto- col	10 / 7020	96 / 7019	<b>89,7</b> (80,2- 94,6)	--	--	--
		18-64 anni	9 / 5067	87 / 5062	<b>89,8</b> (97,7- 95,5)	--	--	--
		65-84 anni	1 / 1053	9 / 1057	<b>88,9</b> (20,2- 99,7)	--	--	--
		Sani	7 / 3903	63 / 3876	<b>89,8</b> (97,7- 95,5)	--	--	--
		Malattie preesistenti	3 / 3117	33 / 3143	<b>88,9</b> (20,2- 99,7)	--	--	--
		Affini a Wuhan/ <b>WIV04</b> / 2019: 31%	1 / 7020	28 / 7019	<b>96,4</b> (73,8- 99,5)	--	--	--
		<b>Alfa</b> (B.1.1.7): 69%	8 / 7020	58 / 7019	<b>86,3</b> (71,3- 93,5)	--	--	--
<b>Dunkle L. et al. [10]</b> n. = 29 949	<b>Stati Uniti + Messico</b> Dicembre 2020-aprile 2021 18+ anni Tutte le va- rianti	Tutti: . ITT <sup>a</sup>	16 / 18 5 84	69 / 9144	<b>89,3</b> (81,6- 93,8)	0 / 17 312	14 / 8140	100 (87-100)
		Per proto- col	14 / 17 3 12	63 / 8140	<b>90,4</b> (82,9- 94,6)	--	--	--
		18-64 anni	12 / 15 2 14	61 / 7194	<b>91,5</b> (84,2- 95,4)	--	--	--



	Sani	7 / 9203	29 / 4230	<b>89,9</b> (77,1- 95,6)	--	--	--
	Malattie preesistenti	7 / 8109	34 / 3910	<b>90,8</b> (79,2- 95,9)	--	--	--
	Affini a Wuhan/ <b>WIV04</b> / 2019: 31 %	0 / 17 3 12	13 / 8140	(100) --	--	--	--
	<b>VOC/VOI<sup>b</sup></b> incl. <b>Alfa</b> : 69 %	7 / 17 3 12	41 / 8140	<b>92,6</b> (83,6- 96,7)	0 / 17 312	10 / 8140	(100) --

a) ITT = analisi intention to treat

b) VOC/VOI, di cui Alfa (B.1.1.7): 89%

### 3.6 Effetti indesiderati delle vaccinazioni (EIV)

#### Sintesi dei dati di sicurezza degli studi di fase 2 e 3 (immunizzazione di base)

Nel complesso NVX-CoV2373 è stato ben tollerato in tutte le popolazioni di studio esaminate e gli **EIV** sono stati un po' più rari rispetto a quelli comparsi dopo la somministrazione dei due vaccini a mRNA Comirnaty® e Spikevax®.

Nello **studio di fase 2** condotto in Australia e negli Stati Uniti, la reattogenicità è risultata prevalentemente da lieve a moderata e di breve durata (mediana <3 giorni) dopo la 1<sup>a</sup> e la 2<sup>a</sup> dose di NVX-CoV2373, con una maggior frequenza e intensità dopo la seconda vaccinazione e con il dosaggio superiore (25 µg). Nei partecipanti più anziani, la reattogenicità è stata minore e meno frequente (Formica et al. [8]).

Nello **studio di fase 2b** condotto in **Sudafrica**, l'analisi dei sottogruppi con 968 partecipanti ha evidenziato EIV locali e sistemici temporanei soprattutto nel gruppo vaccino: dolore nel punto di inoculazione: 37-39% (contro il 10-16% dopo il placebo); febbre (soprattutto dopo la 2<sup>a</sup> dose): 1-6% (contro l'1-3%); cefalea (soprattutto dopo la 1<sup>a</sup> dose): 20-25% (contro il 18-29%); mialgia (soprattutto dopo la 1<sup>a</sup> dose): 17-25% (contro il 7-11%); stanchezza/affaticamento (soprattutto dopo la 1<sup>a</sup> dose): 12-17% (contro l'11-14%); nausea/vomito: 6-9% (contro il 5-11%). I gravi eventi indesiderati che hanno richiesto la consultazione di un medico sono stati rari in entrambi i gruppi (2,7% contro l'1,0%) (Shinde V. et al. [12]).

Nello **studio di fase 3** condotto nel Regno Unito con 14 039 partecipanti, in generale gli EIV locali e sistemici sono stati lievi e temporanei e più frequenti dopo la 2<sup>a</sup> dose.

Sono comparsi **EIV locali** dopo la 1<sup>a</sup> dose nel 58% dei partecipanti nel gruppo vaccino (contro il 20% nel gruppo placebo). I più frequenti sono stati sensibilità nel punto di inoculazione con il 45% (contro il 15%) e dolore nel punto di inoculazione con il 30% (contro il 9%). Dopo la 2<sup>a</sup> dose sono comparsi EIV locali nell'80% dei partecipanti nel gruppo vaccino (contro il 17% nel gruppo placebo). Ancora una volta i più frequenti sono stati sensibilità nel punto di inoculazione con il 77% (contro il 13%) e dolore nel punto di inoculazione con il 52% (contro il 9%).

Sono comparsi **EIV sistemici** dopo la 1<sup>a</sup> dose nel 46% dei partecipanti nel gruppo vaccino (contro il 39% nel gruppo placebo). I più frequenti sono stati cefalea con il 27% (contro il 22%), mialgia con il 22% (contro il 13%) e stanchezza/affaticamento con il 21% (contro il 19%). Dopo la 2<sup>a</sup> dose sono comparsi EIV sistemici nel 63% dei partecipanti nel gruppo vaccino (contro il 32% nel gruppo placebo). Ancora una volta i più frequenti sono stati cefalea con il 42% (contro il 20%), mialgia con il 41% (contro il 9%) e stanchezza/affaticamento con il 42% (contro il 18%). L'incidenza dei gravi eventi indesiderati è stata bassa e simile in entrambi i gruppi [11].

Anche nello **studio di fase 3** condotto da Dunkle et al. negli Stati Uniti e in Messico con 29 949 partecipanti, la reattogenicità e gli EIV locali e sistemici sono stati in genere da lievi a moderati e temporanei. Anche qui nel gruppo vaccino sono comparsi con maggiore frequenza rispetto al gruppo placebo. Gli EIV sono stati più frequenti anche dopo la 2<sup>a</sup> dose rispetto a dopo la 1<sup>a</sup>. La durata mediana del follow-



up era di 2 mesi.

Quali **EIV locali**, dopo la 1<sup>a</sup> dose sono comparsi sensibilità nel punto di inoculazione nel 47% dei partecipanti nel gruppo vaccino (contro il 14% nel gruppo placebo) e dolore nel punto di inoculazione nel 31% (contro l'8%). Dopo la 2<sup>a</sup> dose sono comparsi sensibilità nel punto di inoculazione nel 63% (contro il 12%) e dolore nel punto di inoculazione nel 51% (contro il 10%).

Gli **EIV sistemici** dopo la 1<sup>a</sup> dose sono stati relativamente rari e la loro frequenza nel gruppo vaccino e nel gruppo placebo è stata analoga: cefalea 22% (contro il 19%), mialgia 20% (contro il 13%) e stanchezza/affaticamento 22% (contro il 19%). Gli EIV sistemici dopo la **2<sup>a</sup> dose** sono invece stati **significativamente più frequenti** nel gruppo vaccino: cefalea 38% (contro il 18% nel gruppo placebo), mialgia 42% (contro il 10%), stanchezza/affaticamento 43% (contro il 18%), malessere generale: 36% (contro il 9%) e dolori articolari 20% (contro il 5%). L'incidenza dei gravi eventi indesiderati è stata bassa e in genere senza differenze statisticamente significative tra i due gruppi. Nel gruppo vaccino sono stati classificati di grado 3 l'8% dei casi di stanchezza/affaticamento e il 6% dei casi di malessere generale (contro il 2% e il 3% nel gruppo placebo) [10].

Stando ai dati forniti per l'omologazione, la sicurezza di Nuvaxovid è stata analizzata in base a un'analisi intermedia di dati aggregati provenienti da cinque studi clinici in corso in Australia, in Sudafrica, nel Regno Unito, negli Stati Uniti e in Messico con complessivamente 49 950 partecipanti a partire dai 18 anni. La durata mediana del follow-up era di 70 giorni dopo la 2<sup>a</sup> dose, con il 66% dei partecipanti tenuto sotto osservazione per più di 2 mesi dopo la 2<sup>a</sup> dose.

Gli **EIV** più frequenti in questa **analisi aggregata** sono stati sensibilità (75%) o dolore (62%) nel punto di inoculazione, stanchezza (53%), dolori muscolari/mialgia (51%), cefalea (50%), malessere (41%), dolori articolari/artralgia (24%) e nausea o vomito (15%). In genere gli EIV sono stati da lievi a moderati e la loro durata mediana è stata inferiore a 2 giorni per i sintomi locali e a un giorno per quelli sistemici.

Gli effetti locali e sistemici segnalati dopo la **2<sup>a</sup> dose** sono stati più frequenti rispetto a dopo la 1<sup>a</sup> dose.

Nel complesso, nelle **fasce di età più giovani** gli effetti indesiderati sono stati più frequenti. I partecipanti in età compresa tra 18 e 64 anni hanno segnalato dolore nel punto di inoculazione, stanchezza, mialgia, cefalea, malessere, artralgia nonché nausea o vomito più spesso rispetto a quelli a partire dai 65 anni.

Come EIV «frequentissimi» («common» da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ) sono inoltre segnalati rossore e gonfiore nel punto di inoculazione; tra gli EIV «occasionali» («uncommon» da  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ) figurano ingrossamento dei linfonodi, ipertensione, eruzione cutanea, eritema, prurito, orticaria e prurito nel punto di inoculazione. (Link: [www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch))

### 3.7 Cosomministrazione con altri vaccini

Non è necessario alcun intervallo minimo tra la vaccinazione anti-COVID-19 e la somministrazione di altri vaccini. La somministrazione in contemporanea con altri vaccini è possibile conformemente alle raccomandazioni internazionali, come quelle dei [CDC](https://www.cdc.gov/).

Un sottostudio dello studio di fase 3 condotto nel Regno Unito [11] ha evidenziato un profilo di immunogenicità, efficacia e sicurezza di Nuvaxovid® analogo anche in caso di somministrazione in contemporanea di **vaccini contro l'influenza stagionale**. Nel sottostudio (partecipanti in età compresa tra i 18 e i 65 anni), l'efficacia di NVX-CoV2373 è stata dell'87,5% (95% CI -0,2-98,4) contro l'89,8% dello studio principale (79,7-95,5) [13]. In caso di comparsa di nuove varianti di SARS-CoV-2 e/o ondate di COVID-19 alla fine dell'autunno o all'inizio dell'inverno sarebbe quindi possibile somministrare Nuvaxovid® contro la COVID-19 in contemporanea con il vaccino contro l'influenza stagionale.



### 3.8 Dati attualmente disponibili sull'immunogenicità e sulla sicurezza di una vaccinazione di richiamo omologa o eterologa (dose di richiamo) con Nuvaxovid®

Dopo una dose di richiamo di NVX-CoV2373 il 189.mo giorno (dopo due dosi iniziali di NVX-CoV2373), tutti i partecipanti allo studio hanno sviluppato valori costantemente elevati di anticorpi hACE2 funzionali contro tutte le VOC considerate. È stato registrato un incremento di 10,8 volte contro Alfa, di 6,6 volte contro Beta e di 8,1 volte contro Delta. NVX-CoV2373 ha prodotto robuste reazioni IgG anti Spike 28 giorni dopo una dose di richiamo, ossia il 217.mo giorno. I titoli di neutralizzazione sono aumentati complessivamente di 4,3 volte rispetto alla reazione di punta dopo l'immunizzazione di base (aumento di 3,7 volte negli adulti in età compresa tra 18 e 59 anni e di 4,7 volte tra 60 e 84 anni). Le reazioni contro Delta e Beta evidenziano una maturazione della risposta immunitaria e un'efficacia paragonabile a quella degli studi di fase 3 [9, 14].

Per finire, un altro studio ha esaminato l'immunogenicità e la sicurezza di 7 diversi vaccini anti-COVID-19 somministrati come vaccinazione di richiamo/booster eterologo almeno 70 giorni dopo un'immunizzazione di base con due dosi di Comirnaty® (Pfizer–BioNtech) o di ChAdOx1 nCov-19® (Oxford-AstraZeneca). Una dose di richiamo di Nuvaxovid® ha indotto titoli IgG anti Spike sufficientemente elevati, superiori a quelli registrati dopo 4 degli altri 6 vaccini (ChAdOx1, Valneva, Janssen e CureVac), seppur nettamente inferiori a quelli registrati dopo un booster con i vaccini a mRNA di Pfizer–BioNtec o Moderna [15].

In indagini condotte da Novavax nell'agosto 2021, una **3ª dose (richiamo)** di NVX-CoV2373 si è rivelata ben compatibile con il profilo di effetti collaterali evidenziato dagli studi precedenti e un'incidenza molto bassa di EIV gravi [9]. Dopo la dose di richiamo con Nuvaxovid®, uno o più degli 17 EIV locali e sistemici considerati sono comparsi in meno del 2% dei casi [15].

[Per le raccomandazioni di vaccinazione per i soggetti che desiderano ricevere una vaccinazione di richiamo eterologa con Nuvaxovid® dopo una prima vaccinazione con un vaccino a mRNA, vedere il capitolo 3.5 del «Supplemento alle raccomandazioni per la vaccinazione con vaccini a mRNA COVID-19».](#)

## 4. Documentazione e notifica degli effetti indesiderati della vaccinazione

Prima di ottenere l'omologazione da Swissmedic, i vaccini devono superare complesse fasi di sperimentazione su diverse migliaia di volontari. Questo processo di omologazione garantisce che siano efficaci, di qualità elevata e sicuri. Nonostante questa accuratezza, gli EIV molto rari non possono essere verificati con certezza prima dell'omologazione. Perciò, la sicurezza dei vaccini viene continuamente sorvegliata anche dopo la loro introduzione. Questa regola vale allo stesso modo per i vaccini anti-COVID-19 come per altri medicinali omologati di recente. La peculiarità della situazione attuale risiede nel fatto che nell'ambito della campagna di vaccinazione anti-COVID-19 i nuovi vaccini saranno somministrati in brevissimo tempo a moltissime persone. Tra queste vi sono anche persone affette da patologie di base, nelle quali l'effetto del vaccino e la comparsa di EIV dovranno essere seguiti attentamente.

Il personale medico specializzato è tenuto a notificare a Swissmedic gli EIV osservati o i casi sospetti di EIV dovuti ai vaccini anti-COVID-19. Questa regola vale per gli effetti indesiderati gravi o non ancora conosciuti che soggiacciono anche a un obbligo legale di notifica in virtù dell'articolo 59 LATer.

Le notifiche devono essere effettuate online con il [tool EIViS](#) (Sistema di vigilanza elettronico). Dopo la registrazione iniziale, che deve essere effettuata una volta sola, è possibile trasmettere in modo semplice per via elettronica non solo i dati richiesti, ma anche documenti complementari, per esempio rapporti di laboratorio o di dimissione dall'ospedale.

EIViS garantisce la trasmissione sicura di dati sensibili e consente a Swissmedic e ai centri regionali di farmacovigilanza una valutazione in tempo reale. Swissmedic raccomanda a tutto il personale medico



specializzato di registrarsi su EIViS tempestivamente: <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/it/home/services/egov-services/elvis.html>.

Per le questioni giuridiche e di responsabilità civile in caso di danni dovuti alle vaccinazioni si rimanda al capitolo 11 della strategia di vaccinazione. Informazioni sulla presentazione di richieste di indennizzo e riparazione morale per danni dovuti alle vaccinazioni sono disponibili al seguente link. <https://www.bag.admin.ch/bag/it/home/gesetze-und-bewilligungen/gesuche-bewilligungen/gesuche-bewilligungen-im-bereich-infektionskrankheiten/genugtuung-bei-impfschaeden.html>.

## 5. Volontarietà della vaccinazione

Anche nel caso della vaccinazione anti-COVID-19, la Confederazione punta sull'informazione e sulla sensibilizzazione. La popolazione svizzera deve essere informata in modo comprensibile e trasparente. Chiunque deve essere in grado di prendere una decisione personale in merito alla vaccinazione dopo essere stato adeguatamente informato.

In linea di principio, il sistema giuridico svizzero esclude un obbligo generale di vaccinazione per tutta la popolazione. La legge sulle epidemie stabilisce unicamente che, se sono adempiute alcune condizioni restrittive, la Confederazione e i Cantoni possono dichiarare obbligatorie le vaccinazioni di gruppi di popolazione a rischio e di determinate persone («vaccinazione obbligatoria» o «obbligo di vaccinazione»), ma nessuno può essere costretto a farsi vaccinare (nessuna «vaccinazione forzata»). La Confederazione non prevede alcun obbligo di vaccinazione contro la COVID-19.

## 6. Assunzione dei costi

Durante l'epidemia, i costi della vaccinazione anti-COVID-19 sono assunti dall'assicurazione obbligatoria delle cure medico-sanitarie. I costi non coperti dall'assicurazione malattie sono finanziati da Confederazione e Cantoni. La vaccinazione è dunque gratuita per la popolazione.

<https://www.bag.admin.ch/bag/it/home/krankheiten/ausbrueche-epidemien-pandemien/aktuelle-ausbrueche-epidemien/novel-cov/impfen.html>



## Allegato 1: Gruppi target per la vaccinazione anti-COVID-19

La tabella indica l'ordine di priorità tra i gruppi di persone in caso di disponibilità limitata di dosi di vaccino anti-COVID-19. **(Nuvaxovid® evidenziato in azzurro)**

<b>Gruppi target per la vaccinazione</b> (ordine decrescente) secondo la <a href="#">strategia di vaccinazione anti-COVID-19</a>	
<b>1</b>	<b>Persone particolarmente a rischio (PPR)<sup>1</sup></b> <ul style="list-style-type: none"><li>• ≥ 75 anni</li><li>• Persone con malattie croniche ad altissimo rischio (cfr. <a href="#">tabella 2</a> della raccomandazione di vaccinazione con i vaccini a mRNA)</li><li>• 65–74 anni</li><li>• 16–64 anni (Nuvaxovid®: 18-64 anni<sup>2</sup>) con malattie croniche ad altissimo rischio (cfr. <a href="#">elenco delle categorie delle persone particolarmente a rischio</a> senza il gruppo 1b)*</li></ul>
<b>2</b>	<b>Personale sanitario a contatto con pazienti e personale di assistenza a PPR<sup>1</sup></b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Per certe categorie professionali con la massima priorità la vaccinazione può essere eseguita contemporaneamente al gruppo 1 (cfr. <a href="#">LINK</a>).</li></ul>
<b>3</b>	<b>Contatti stretti in particolare di PPR immunosopresse</b> (membri della stessa economia domestica/familiari curanti)
<b>4</b>	<b>Persone residenti in strutture collettive con un elevato rischio di infezione e di focolaio</b> (personale/ospiti)
<b>5</b>	<b>Tutte le persone in età compresa tra 16 e 64 anni</b> (Nuvaxovid®: 18-64 anni <sup>2</sup> )
<b>6</b>	<b>Adolescenti in età compresa tra 12 e 15 anni</b> (Nuvaxovid®: <a href="#">nessuna omologazione per le persone sotto i 18 anni</a> )

<sup>1</sup>) Per le persone particolarmente a rischio e il loro personale di assistenza nonché per il personale sanitario a contatto con pazienti si raccomanda di preferenza la vaccinazione con un vaccino a mRNA (invece del Nuvaxovid®).

<sup>2</sup>) [Non in gravidanza o durante l'allattamento](#)



## Allegato 2: Raccomandazioni per la vaccinazione con vaccini anti-COVID-19 dei pazienti con allergie note (procedura secondo l'anamnesi delle allergie)

La **tabella** si basa sulla raccomandazione della Società svizzera di allergologia e immunologia e si rifà alle raccomandazioni dei Centers for Disease Control and Prevention (CDC) degli Stati Uniti: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/safety/allergic-reaction.html>. La raccomandazione considera i **vaccini a mRNA** Comirnaty® (Pfizer/BioNTech) e Spikevax® (Moderna), i **vaccini vettoriali** COVID-19 Vaccine Janssen® (Johnson&Johnson) e Vaxzevria® (Astra Zeneca) nonché il vaccino a subunità adiuvato Nuvaxovid® (Novavax).

**Usuali misure precauzionali** in caso di reazione allergica: personale sanitario formato con accesso diretto a un kit di pronto soccorso, adrenalina compresa (p. es. autoiniettore) e almeno 15 minuti di osservazione sul posto delle persone vaccinate.

Anamnesi delle allergie	Procedura
<ul style="list-style-type: none"> <li>Alimenti</li> <li>Aeroallergeni e allergeni inalatori</li> <li>Veleno di insetti/imenotteri</li> <li>Medicamenti a somministrazione orale, rettale o parenterale, se identificati</li> <li>Medicamenti non testati con reazioni esclusivamente cutanee</li> <li>Anamnesi familiare positiva alle allergie</li> <li>Immunoterapia in corso con allergeni<sup>1)</sup> (desensibilizzazione, SCIT, SLIT)</li> <li>Esantema nel punto di inoculazione («braccio COVID») dopo la 1<sup>a</sup> dose</li> </ul>	<p>La vaccinazione può essere somministrata.</p> <p>15 minuti di osservazione dopo la 1<sup>a</sup> dose.</p> <p>Se la 1<sup>a</sup> dose è stata tollerata, 5 minuti di osservazione dopo la 2<sup>a</sup> dose.</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Grave anafilassi (grado III/IV) con cause scatenanti incerte o non ancora accertate</li> <li>Anafilassi idiopatica</li> </ul>	<p>D'intesa con un medico specialista in allergologia e immunologia clinica: se è possibile vaccinare, 30 minuti di osservazione dopo la vaccinazione o a seconda della raccomandazione dello specialista.</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Mastocitosi (cutanea o sistemica)</li> <li>Triptasi sierica basale elevata già nota</li> <li>Orticaria cronica o sindrome da attivazione dei mastociti</li> </ul>	<p>La vaccinazione può essere somministrata alle seguenti condizioni:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>pretrattamento a base di antistaminico H1 (1 compressa 60 minuti prima della vaccinazione);</li> <li>30 minuti di osservazione dopo la vaccinazione.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Reazione generale/anafilassi a componenti del vaccino</li> <li>Sensibilità immediata nota o sospetta al glicole polietilenico (PEG, macrogol) (Comirnaty®, Spikevax®), alla trometamina (trometamolo, TRIS) (Spikevax®), al polisorbato 80 (E 433)<sup>2)</sup> (Janssen®, Vaxzevria®, Nuvaxovid®), alle saponine o al Matrix-M (Nuvaxovid®)</li> <li>Anafilassi dopo la 1<sup>a</sup> dose di vaccino</li> </ul>	<p>Controindicazione relativa o assoluta alla vaccinazione.</p> <p>Accertamento da parte di un medico specialista in allergologia e immunologia clinica.</p>

<sup>1)</sup> Per escludere la comparsa simultanea di effetti indesiderati dell'immunoterapia con allergeni sottocutanea e della vaccinazione anti-COVID-19, si consiglia di non eseguire le due iniezioni lo stesso giorno.

<sup>2)</sup> Se in precedenza i vaccini Revaxis® (dT-IPV) o FluarixTetra® (vaccino contro l'influenza) sono stati ben tollerati, si può presupporre una buona tollerabilità del polisorbato 80. I vaccini Boostrix® (dTpa), Boostrix Polio® (dTpa-IPV) e Influvac Tetra® (influenza) invece contengono solo tracce di polisorbato 80. VaxigripTetra® (influenza) infine non contiene polisorbato 80.



## Bibliografia

- 1 Wadman M. The long shot: A little company chases its bigger competitors in the race for a coronavirus vaccine. *Science* 2020. 10.1126/science.abf5474.
- 2 Shinde V, Cho I, Plested JS, Agrawal S, Fiske J, Cai R et al. Comparison of the safety and immunogenicity of a novel Matrix-M-adjuvanted nanoparticle influenza vaccine with a quadrivalent seasonal influenza vaccine in older adults: a phase 3 randomised controlled trial. *The Lancet Infectious Diseases* 2022;22(1):73–84. 10.1016/S1473-3099(21)00192-4.
- 3 Dattoo MS, Natama MH, Somé A, Traoré O, Rouamba T, Bellamy D et al. Efficacy of a low-dose candidate malaria vaccine, R21 in adjuvant Matrix-M, with seasonal administration to children in Burkina Faso: a randomised controlled trial. *The Lancet* 2021;397(10287):1809–18. 10.1016/S0140-6736(21)00943-0.
- 4 World Health Organization (WHO). WHO lists 9th COVID-19 vaccine for emergency use with aim to increase access to vaccination in lower-income countries [17 December 2021 | News release]. Geneva: World Health Organization (WHO); 2021 December 17. Available from: <https://www.who.int/news/item/17-12-2021-who-lists-9th-covid-19-vaccine-for-emergency-use-with-aim-to-increase-access-to-vaccination-in-lower-income-countries>.
- 5 EMA - Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Nuvaxovid, INN SARS-CoV-2 recombinant spike protein adjuvanted with Matrix-M: ANNEX I - Summary of Product Characteristics 2021 December 20.
- 6 Australian Government - Department of Health. TGA provisionally approves Novavax (Bioelect Pty Ltd's) COVID-19 vaccine NUVAXOVID. Canberra (AUS): Therapeutic goods administration; 2022. Available from: <https://www.tga.gov.au/media-release/tga-provisionally-approves-novavax-bioelect-pty-ltds-covid-19-vaccine-nuvaxovid>.
- 7 Keech C, Albert G, Cho I, Robertson A, Reed P, Neal S et al. Phase 1-2 Trial of a SARS-CoV-2 Recombinant Spike Protein Nanoparticle Vaccine. *The New England journal of medicine* 2020;383(24):2320–32. 10.1056/NEJMoa2026920.
- 8 Formica N, Mallory R, Albert G, Robinson M, Plested JS, Cho I et al. Different dose regimens of a SARS-CoV-2 recombinant spike protein vaccine (NVX-CoV2373) in younger and older adults: A phase 2 randomized placebo-controlled trial. *PLoS medicine* 2021;18(10):e1003769. 10.1371/journal.pmed.1003769.
- 9 Novavax. Novavax Statement on Omicron Variant Response: Novavax Investor Relations - Press Releases & Statements. Gaithersburg, MD, USA; 2022 [2022 Feb 8]. Available from: <https://ir.novavax.com/Novavax-Statement-on-Omicron-Variant-Response>.
- 10 Dunkle LM, Kotloff KL, Gay CL, Áñez G, Adelglass JM, Barrat Hernández AQ et al. Efficacy and Safety of NVX-CoV2373 in Adults in the United States and Mexico. *The New England journal of medicine* 2021. 10.1056/NEJMoa2116185.
- 11 Heath PT, Galiza EP, Baxter DN, Boffito M, Browne D, Burns F et al. Safety and Efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 Vaccine. *The New England journal of medicine* 2021;385(13):1172–83. 10.1056/NEJMoa2107659.
- 12 Shinde V, Bhikha S, Hoosain Z, Archary M, Bhorat Q, Fairlie L et al. Efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant. *The New England journal of medicine* 2021;384(20):1899–909. 10.1056/NEJMoa2103055.
- 13 Toback S, Galiza E, Cosgrove C, Galloway J, Goodman AL, Swift PA et al. Safety, immunogenicity, and efficacy of a COVID-19 vaccine (NVX-CoV2373) co-administered with seasonal influenza vaccines: an exploratory substudy of a randomised, observer-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Respiratory Medicine* 2021. 10.1016/S2213-2600(21)00409-4.
- 14 Mallory R, Formica N, Pfeiffer S, Wilkinson B, Marcheschi A, Albert G et al. Immunogenicity and Safety Following a Homologous Booster Dose of a SARS-CoV-2 recombinant spike protein vaccine (NVX-CoV2373): A Phase 2 Randomized Placebo-Controlled Trial 2021. 10.1101/2021.12.23.21267374.
- 15 Munro APS, Janani L, Cornelius V, Aley PK, Babbage G, Baxter D et al. Safety and immunogenicity of seven COVID-19 vaccines as a third dose (booster) following two doses of ChAdOx1 nCov-19 or BNT162b2 in the UK (COV-BOOST): a blinded, multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial. *The Lancet* 2021;398(10318):2258–76. 10.1016/S0140-6736(21)02717-3.