

	Direzione Sanitaria Aziendale	Codice	Revisione	Pagina
	Istruzione Operativa Conservazione, preparazione e somministrazione di Comirnaty™ Pfizer-BioNTech	IO.DS.18	4	1 di 18

Conservazione, preparazione e somministrazione di Comirnaty™ Pfizer-BioNTech

Data	Redazione	Verifica	Approvazione
07/01/2022	Referente Gruppo di redazione Direttore f.f. SOC Governance Clinico Assistenziale Mauro Romilio	Processo Direttore Dipartimento della Prevenzione Renzo berti	Direttore Sanitario Aziendale Emanuele Gori
		SGQ Direttore f.f. SOC Governance Clinico Assistenziale Mauro Romilio	

Gruppo di redazione:

- Alberto Anichini
- Marco Brogi
- Marinella Chiti
- Giovanna Mereu
- Rosaria Raffaelli
- Mauro Romilio
- Francesco Venneri

Supporto metodologico:

- SOC Governance Clinico Assistenziale

Parole chiave: mRNA, Comirnaty, conservazione, preparazione, somministrazione

	Direzione Sanitaria Aziendale	Codice	Revisione	Pagina
	Istruzione Operativa Conservazione, preparazione e somministrazione di Comirnaty™ Pfizer-BioNTech	IO.DS.18	4	2 di 18

Indice

1.	Premessa	2
2.	Scopo/ Obiettivi	2
3.	Campo di applicazione	3
4.	Glossario e Definizioni.....	3
5.	Responsabilità e descrizione delle attività.....	3
6.	Esubero delle dosi in sede di seduta vaccinale	16
7.	Matrice delle responsabilità	17
8.	Diffusione/conservazione/consultazione/archiviazione	17
9.	Monitoraggio e controllo	17
10.	Strumenti / Registrazioni	17
11.	Revisione	17
12.	Allegati.....	17
13.	Riferimenti.....	18
14.	Indice revisioni.....	18
15.	Lista di diffusione	18

1. Premessa

SARS-CoV-2 è un virus a RNA a filamento singolo e polarità positive che codifica quattro grandi virus proteine strutturali:

- spike (S),
- membrana (M),
- envelope(E)
- nucleocapside (N).

La glicoproteina "S" è considerata il principale bersaglio antigenico.

Il 21 dicembre 2020 la European Medicine Agency (EMA) ha autorizzato il primo vaccino anti SARS-CoV- 2/COVID-19, denominato COMIRNATY™, sviluppato e prodotto da Pfizer/BioNTech.

L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha approvato COMIRNATY™ il giorno successivo.

Il 27 dicembre è stata avviata la campagna vaccinale anti-SARS-CoV-2 in Italia ed in Europa.

Con circolare del Ministero della Salute n° 1362 del 14/01/2021 sono state definite le nuove caratteristiche del prodotto.

COMIRNATY™ è un vaccino che contiene la sequenza genetica (mRNA) per la proteina Spike, che si trova sulla superficie di SARS-CoV-2.

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.

In questa fase di introduzione dei nuovi vaccini, diversi per caratteristiche, conservazione e somministrazione, oltre che per le quantità delle dosi disponibili e per i tempi di distribuzione, l'intero contesto della campagna vaccinale è molto dinamico e fluido.

2. Scopo/ Obiettivi

Lo scopo della presente istruzione operativa è quello di descrivere il prodotto, nonché il percorso e le attività relative alla preparazione e somministrazione delle dosi vaccinali COVID-19 mRNA Vaccine denominato Comirnaty™.

Il presente documento individua il modello organizzativo per la conservazione, la preparazione e la somministrazione del vaccino Comirnaty™ alla popolazione, sulla base delle priorità e modalità definite a livello nazionale per ottenere un'efficace azione di contrasto alla diffusione del virus ed anche al fine di promuovere a livello regionale comportamenti appropriati ed omogenei.

	Direzione Sanitaria Aziendale	Codice	Revisione	Pagina
	Istruzione Operativa Conservazione, preparazione e somministrazione di Comirnaty™ Pfizer-BioNTech	IO.DS.18	4	3 di 18

Nel rispetto del modello organizzativo generale definito nel documento, le modalità attuative devono necessariamente tenere conto ed essere adattate alle specificità dei singoli ambiti territoriali, al fine di ottimizzare l'azione di prevenzione e l'utilizzo delle risorse.

L'Italia ha stipulato degli accordi preliminari d'acquisto per i diversi tipi di vaccino con le varie aziende produttrici per un ammontare complessivo di 202.573 milioni di dosi. La Pfizer è stata la prima azienda ad ottenere l'autorizzazione europea all'utilizzo.

Data la disponibilità iniziale di un numero di dosi limitato e come previsto dalle indicazioni del Ministero della Salute (Circolare del Ministero della Salute prot. N. 42164/2020 – allegato 1), in questa prima fase della campagna di vaccinazione anti SARS-CoV-2, si opererà con l'obiettivo di massimizzare il risultato, concentrando le risorse sulla protezione del personale dedicato a fronteggiare l'emergenza pandemica e sui soggetti più fragili (ospiti dei presidi residenziali per anziani).

3. Campo di applicazione

La procedura si rivolge a tutto il personale dipendente e convenzionato dell'Azienda ASL Toscana Centro impegnato nell'attività di conservazione, preparazione e somministrazione del vaccino, che è tenuto al rispetto delle indicazioni fornite in questo documento.

4. Glossario e Definizioni

mRNA: RNA messaggero

proteina S: Proteina spike che induce la risposta anticorpale

5. Responsabilità e descrizione delle attività

Di seguito le 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 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 vaccino a mRNA anti-COVID-19 (inserito in nano particelle lipidiche).

RNA messaggero (mRNA) a singola elica con cappingin 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).

	Direzione Sanitaria Aziendale	Codice	Revisione	Pagina
	Istruzione Operativa Conservazione, preparazione e somministrazione di Comirnaty™ Pfizer-BioNTech	IO.DS.18	4	4 di 18

4. INFORMAZIONI CLINICHE

Indicazioni terapeutiche

Comirnaty 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 16 anni. L'uso di questo vaccino deve essere in accordo con le raccomandazioni ufficiali.

Posologia e modo di somministrazione

Posologia: Soggetti di età pari o superiore a 16 anni Comirnaty viene somministrato per via intramuscolare dopo diluizione come ciclo di 2 dosi (da 0,3 ml ciascuna) a distanza di **21 giorni** l'una dall'altra (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Non sono disponibili dati sull'intercambiabilità di Comirnaty con altri vaccini anti-COVID-19 per completare il ciclo di vaccinazione. I soggetti che hanno ricevuto 1 dose di Comirnaty devono ricevere una seconda dose di Comirnaty per completare il ciclo di vaccinazione.

Popolazione pediatrica: Comirnaty 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

Anziani: Non è necessario alcun aggiustamento posologico nei soggetti anziani di età ≥65 anni.

Modo di somministrazione Comirnaty deve essere somministrato per via intramuscolare dopo diluizione (vedere paragrafo 6.6).

Dopo la diluizione, i flaconcini di Comirnaty contengono sei dosi da 0,3 ml di vaccino. Per estrarre sei dosi da un singolo flaconcino, è necessario utilizzare siringhe e/o aghi di precisione. 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.

Controindicazioni

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

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.

	Direzione Sanitaria Aziendale	Codice	Revisione	Pagina
	Istruzione Operativa Conservazione, preparazione e somministrazione di Comirnaty™ Pfizer-BioNTech	IO.DS.18	4	5 di 18

Raccomandazioni generali

Ipersensibilità ed 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.

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

Malattia concomitante: La vaccinazione deve essere rimandata nei soggetti affetti da 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, la sicurezza e l'immunogenicità del vaccino non sono state valutate nei soggetti immuno-compromessi, compresi quelli in terapia immunosoppressiva.

L'efficacia di Comirnaty potrebbe essere inferiore nei soggetti immuno-compromessi.

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'. Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazioni.

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

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

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).

	Direzione Sanitaria Aziendale	Codice	Revisione	Pagina
	Istruzione Operativa Conservazione, preparazione e somministrazione di Comirnaty™ Pfizer-BioNTech	IO.DS.18	4	6 di 18

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.

Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza: La sicurezza di Comirnaty è stata valutata in soggetti di età pari o superiore a 16 anni nel corso di 2 studi clinici che hanno coinvolto 21.744 partecipanti i quali hanno ricevuto almeno una dose di Comirnaty.

Nello Studio 2, un totale di 21.720 partecipanti di età pari o superiore a 16 anni ha ricevuto almeno 1 dose di Comirnaty, mentre un totale di 21.728 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, la sicurezza è stata valutata in un totale di 19.067 partecipanti (9.531 trattati con Comirnaty e 9.536 trattati con placebo) di età pari o superiore a 16 anni, per almeno 2 mesi dopo la seconda dose di Comirnaty.

Erano inclusi un totale di 10.727 partecipanti (5.350 trattati con Comirnaty e 5.377 trattati con placebo) di età compresa fra 16 e 55 anni, e un totale di 8.340 partecipanti (4.181 trattati con Comirnaty e 4.159 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 sono state dolore in sede di iniezione (>80%), stanchezza (>60%), cefalea (>50%), mialgia e 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.

Tabella delle reazioni avverse riportate negli studi clinici: 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).

	Direzione Sanitaria Aziendale	Codice	Revisione	Pagina
	Istruzione Operativa Conservazione, preparazione e somministrazione di Comirnaty™ Pfizer-BioNTech	IO.DS.18	4	7 di 18

Tabella 1. Reazioni avverse derivanti dagli studi clinici conComirnaty e dall'esperienza post - autorizzativa

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)	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Patologie del sistema emolinfopoietico			Linfadenopatia		
Disturbi del sistema immunitario			Reazioni di ipersensibilità (ad es. Eruzione cutanea, prurito, orticaria ^a , angioedema ^a)		Anafilassi
Disturbi psichiatrici			Insonnia		
Patologie del sistema nervosa	Cefalea			Paralisi facciale periferica acuta ^b	
Patologie Gastrointestinali	Diarrea ^c	Nausea e vomito ^c			
Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto Connettivo	Artralgia, mialgia		Dolore a un arto ^d		
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Dolore in sede di iniezione, stanchezza, brividi, piressia ^e , tumefazione in sede di iniezione	Arrossamento in sede di iniezione	Malessere, prurito in sede di iniezione		

^a Orticaria e angioedema sono classificate nella categoria di frequenza 'Raro'.

^b 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, 9 e 48 giorni dopo la seconda dose. Non sono stati segnalati casi di paralisi (o paresi) facciale periferica acuta nel gruppo trattato con placebo.

^c Reazione avversa determinata successivamente all'autorizzazione all'immissione in commercio.

^d Riferito al braccio nel quale è stata effettuata la vaccinazione.

^e È stata osservata una frequenza maggiore di piressia in seguito alla seconda dose.

	Direzione Sanitaria Aziendale	Codice	Revisione	Pagina
	Istruzione Operativa Conservazione, preparazione e somministrazione di Comirnaty™ Pfizer-BioNTech	IO.DS.18	4	8 di 18

Il profilo di sicurezza in 545 soggetti trattati con Comirnaty, risultati positivi al SARS-CoV-2 al basale, si è dimostrato simile a quello osservato nella popolazione generale.

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.

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.

Proprietà farmacologiche

Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmaco-terapeutica: 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. Queste proprietà consentono l'uso di Comirnaty anche solo come seconda dose in programma vaccinale eterologo in pazienti under 60 che hanno eseguito la prima dose con vaccino a vettore virale.

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 partecipanti 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). Al momento dell'analisi dello Studio 2, le informazioni presentate si basavano sui partecipanti di età pari o superiore a 16 anni.

Efficacia nei partecipanti di età pari o superiore a 16 anni

Nella parte di fase 2/3, circa 44.000 partecipanti sono stati randomizzati in numero uguale a ricevere 2 dosi di vaccino a mRNA anti-COVID-19 oppure placebo, a distanza di 21 giorni.

Nelle analisi di efficacia sono stati inclusi i partecipanti che avevano ricevuto la seconda vaccinazione a distanza di 19-42 giorni dalla prima. È previsto il follow-up 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.

	Direzione Sanitaria Aziendale	Codice	Revisione	Pagina
	Istruzione Operativa Conservazione, preparazione e somministrazione di Comirnaty™ Pfizer-BioNTech	IO.DS.18	4	9 di 18

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).

Efficacia contro COVID-19

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 – partecipanti 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 partecipanti senza evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2*			
Sottogruppo	Vaccino a mRNA anti-COVID-19 N° = 18.198 casi n ¹ bDurata della sorveglianza ^c (n ² d)	Placebo N° = 18.325 casi n ¹ bDurata della sorveglianza ^c (n ² d)	Efficacia del vaccino % (IC al 95%) ^f
Tutti i soggetti ^e	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 aumentata, respiro affannoso

	Direzione Sanitaria Aziendale	Codice	Revisione	Pagina
	Istruzione Operativa Conservazione, preparazione e somministrazione di Comirnaty™ Pfizer-BioNTech	IO.DS.18	4	10 di 18

di nuova insorgenza o peggiorato, brividi, dolore muscolare di nuova insorgenza o aumentato, 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.

- 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 soggetti 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 soggetti a rischio per l'endpoint.
- Non sono stati identificati casi confermati nei partecipanti di età compresa fra 12 e 15 anni.
- L'intervallo di confidenza (IC) 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.

Nella seconda analisi primaria, in confronto al placebo, l'efficacia del vaccino a mRNA anti-COVID-19 nei soggetti con prima insorgenza di COVID-19 a partire da 7 giorni dopo la somministrazione della seconda dose, rispetto ai soggetti con o senza evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2, è risultata pari al 94,6% (intervallo di credibilità al 95% compreso fra 89,9% e 97,3%) nella fascia d'età ≥ 16 anni.

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.

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.

Proprietà farmacocinetiche

Non pertinente.

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

	Direzione Sanitaria Aziendale	Codice	Revisione	Pagina
	Istruzione Operativa Conservazione, preparazione e somministrazione di Comirnaty™ Pfizer-BioNTech	IO.DS.18	4	11 di 18

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.

5. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

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

Incompatibilità:

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

Periodo di validità

Flaconcino chiuso:

Flaconcino congelato:

- 6 mesi a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C
- Durante il periodo di validità di 6 mesi, i flaconcini chiusi possono essere conservati a una temperatura compresa tra i -25 °C e -15 °C per un unico periodo di tempo della durata massima di due settimane, e possono essere nuovamente riportati a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C.

Flaconcino scongelato:

- 1 mese a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C
- 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.
- **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 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 indicati 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):

	Direzione Sanitaria Aziendale	Codice	Revisione	Pagina
	Istruzione Operativa Conservazione, preparazione e somministrazione di Comirnaty™ Pfizer-BioNTech	IO.DS.18	4	12 di 18

- 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.

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

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

Natura e contenuto del contenitore:

- Flaconcino multidose trasparente da 2 ml (vetro di tipo I) con tappo (gomma bromobutilica sintetica) e cappuccio rimovibile in plastica con sigillo in alluminio. Ogni flaconcino contiene 6 dosi (vedere paragrafo 6.6).
- Confezione da 195 flaconcini.

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.

	Direzione Sanitaria Aziendale	Codice	Revisione	Pagina
	Istruzione Operativa Conservazione, preparazione e somministrazione di Comirnaty™ Pfizer-BioNTech	IO.DS.18	4	13 di 18

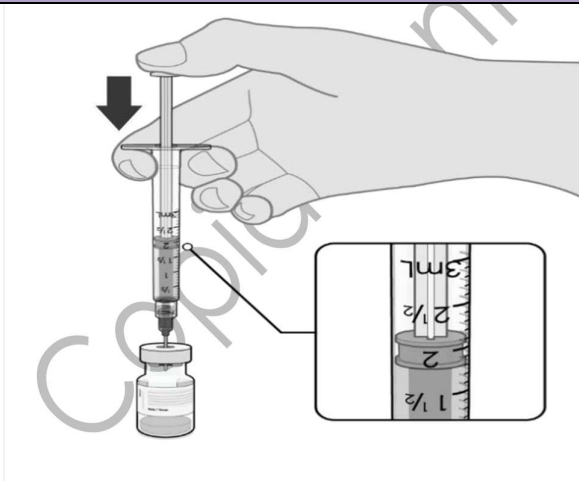
SCONGELAMENTO PRIMA DELLA DILUIZIONE



**Non più di 2 ore
a temperature 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 temperature 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 temperature compresa tra 2 °C e 8 °C**. Durante il periodo di validità di 1 mese a una temperature compresa tra 2 °C e 8 °C, è consentito il trasporto per un massimo di 12 ore.
- Attendere che il flaconcino scongelato raggiunga la temperature ambiente, quindi capovolgerlo delicatamente per 10 volte prima della diluizione. Non agitare.
- Prima della diluizione, la dispersione scongelata può contenere particelle amorphe opache, di colore da bianco a biancastro.

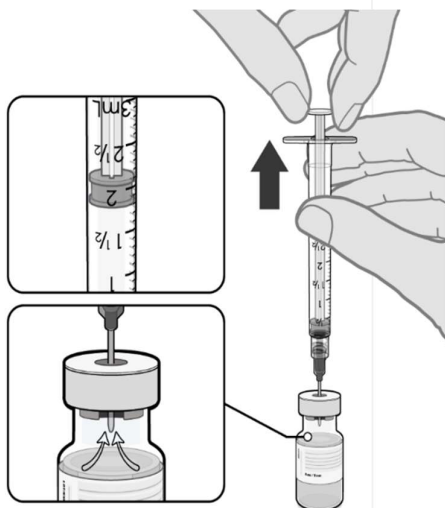
DILUIZIONE



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

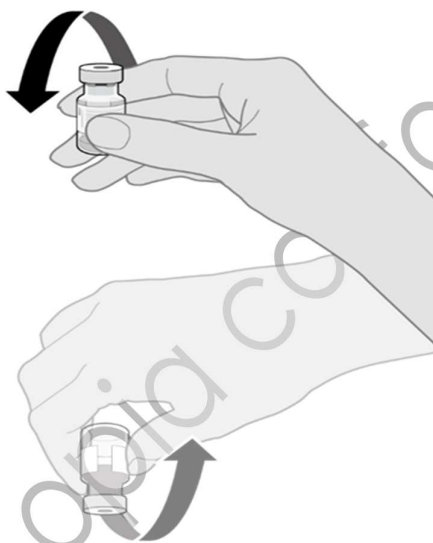
- Il vaccino scongelato deve essere diluito all'interno del flaconcino originale con 1,8 mL di soluzione iniettabile di sodio cloruro da 9 mg/mL (0,9%), utilizzando un ago calibro 21 (o più sottile) e adottando tecniche asettiche.

	Direzione Sanitaria Aziendale	Codice	Revisione	Pagina
	Istruzione Operativa Conservazione, preparazione e somministrazione di Comirnaty™ Pfizer-BioNTech	IO.DS.18	4	14 di 18



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.

	Direzione Sanitaria Aziendale	Codice	Revisione	Pagina
	Istruzione Operativa Conservazione, preparazione e somministrazione di Comirnaty™ Pfizer-BioNTech	IO.DS.18	4	15 di 18



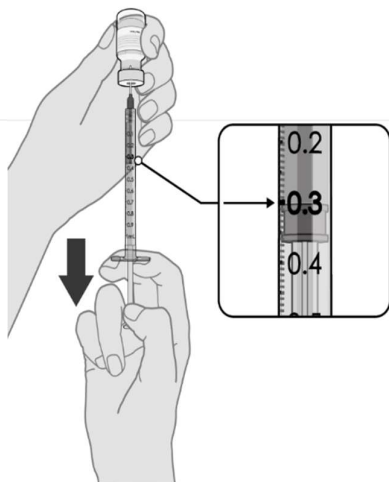
Annotare adeguatamente data e ora di scadenza della dispersione diluita. Utilizzare entro 6 ore dalla diluizione

- 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.

	Direzione Sanitaria Aziendale	Codice	Revisione	Pagina
	Istruzione Operativa Conservazione, preparazione e somministrazione di Comirnaty™ Pfizer-BioNTech	IO.DS.18	4	16 di 18

PREPARAZIONE DELLE SINGOLE DOSI DA 0,3 mL DI COMIRNATY

0,3 mL di vaccine 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. 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 vaccine 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.

La preparazione delle dosi vaccinali viene eseguita dall'operatore, dal flacone, (uno alla volta), vengono estratte le relative dosi e conservate sul piano di lavoro fino ad esaurimento.

Il numero delle fiale preparate è in relazione alla programmazione giornaliera facendo attenzione, soprattutto in prossimità della fine della seduta, a limitare la preparazione delle dosi in eccedenza. In caso di avanzo di dosi queste potranno essere somministrate a persone presenti in liste di riserva precedentemente preparate.

Per il Comirnaty in formulazione pediatrica si rimanda all'allegato 1

6. Esubero delle dosi in sede di seduta vaccinale

Al termine della seduta vaccinale, al fine di utilizzare le dosi residue, laddove sia possibile queste verranno somministrate ad appartenenti alle categorie previste dal piano vaccinale attingendo i nominativi da liste "di riserva" precedentemente redatte. Le dosi non utilizzate verranno restituite alla farmacia di riferimento per lo smaltimento secondo le previste procedure aziendali.

	Direzione Sanitaria Aziendale	Codice	Revisione	Pagina
	Istruzione Operativa Conservazione, preparazione e somministrazione di Comirnaty™ Pfizer-BioNTech	IO.DS.18	4	17 di 18

7. Matrice delle responsabilità

Matrice delle responsabilità

Processo/Figura	Farmacista	Medico	Infermiere/ Assistente Sanitario
Stoccaggio e conservazione	R	I	I
Scongelamento	R	I	I
Stabilizzazione e diluizione	I	I	R
Preparazione e somministrazione	I	I	R
Valutazione post Somministrazione	I	R	C

Legenda: **I** = informato **C** = collabora **R** = responsabile

8. Diffusione/conservazione/consultazione/archiviazione

L'originale della presente istruzione operativa conservato presso la segreteria della struttura emittente. La diffusione avviene mediante e-mail alla lista di diffusione riportata in calce. La copia conforme digitale è pubblicata nel sito intranet aziendale dal quale è consultabile e scaricabile.

9. Monitoraggio e controllo

Il monitoraggio della procedura è a carico della Task Force vaccino COVID-19 e del Dipartimento del Farmaco con controllo quotidiano delle dosi fornite.

10. Strumenti / Registrazioni

Applicativo SISPC

11. Revisione

La revisione si effettua su motivazioni sostanziali, e comunque si consiglia ogni tre anni.

12. Allegati

- **MOD.DS.11:** "Scheda promemoria somministrazione Comirnaty™, vaccino a mRNA contro Covid 19"
- **MOD.DS.12:** "Scheda Anamnestica seconda vaccinazione"
- **MOD.DS.14:** "Dettagli operativi della vaccinazione"
- **MOD.DS.15:** "Scheda anamnestica"

	Direzione Sanitaria Aziendale	Codice	Revisione	Pagina
	Istruzione Operativa Conservazione, preparazione e somministrazione di Comirnaty™ Pfizer-BioNTech	IO.DS.18	4	18 di 18

- **MOD.DS.16:** “Modulo consenso informato”
- **Allegato 1:** Scheda riassuntiva di manipolazione

13. Riferimenti

- Circolare Ministero della Salute n° 1362 del 14/01/2021
- Estratto del verbale n°13 del C.T.S del 30 aprile 2021 di cui all'O.C.D.P.C n° 751 del 2021
- Circolare Ministero della Salute n° 26246 del 11/06/2021
- IO.DS.14: Smaltimento flacone di vaccino anti Sars-Cov-2 post utilizzo
- IO.DS.15: Pianificazione della distribuzione vaccino anti Sars-Cov-2 delle sedi Hub verso sedi Spoke.
- IO.DS.16: Vaccinazioni Covid19 in ambiente allergologico protetto
- IO.DS.17: Gestione del Consenso alla somministrazione del vaccino contro il Covid19 in favore dei soggetti ospiti di RSA, incapaci di esprimere il consenso libero e consapevole al trattamento sanitario.
- Aggiornamento periodo di conservazione 19 maggio 2021
- Determina AIFA 73/2021

14. Indice revisioni

Revisione n°	Data emissione	Tipo modifica	Titolo
0	20/01/2021	PRIMA EMISSIONE	
1	09/03/2021	REVISIONE Introdotta capitolo 6 Esubero delle dosi di seduta vaccinale	Conservazione, preparazione e somministrazione di Comirnaty™ Pfizer-BioNTech
2	20/05/2021	REVISIONE Aggiornamento periodo di conservazione Specifica preparazione fiala	Conservazione, preparazione e somministrazione di Comirnaty™ Pfizer-BioNTech
3	30/06/2021	REVISIONE Aggiornamento capitolo dei riferimenti	Conservazione, preparazione e somministrazione di Comirnaty™ Pfizer-BioNTech
4	07/01/2022	REVISIONE Indicazioni di somministrazione in età pediatrica Aggiunta allegato : scheda riassuntiva di manipolazione	Conservazione, preparazione e somministrazione di Comirnaty™ Pfizer-BioNTech

15. Lista di diffusione

- Direzione Sanitaria Aziendale
- Dipartimento del Farmaco
- Rete Ospedaliera
- Dipartimento Rete Sanitaria Territoriale
- Dipartimento delle Professioni Tecnico Sanitarie
- Dipartimento Assistenza Infermieristica ed Ostetrica