

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Nuvaxovid dispersie voor injectie  
COVID-19-vaccin (recombinant, met adjuvans)

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Dit is een flacon voor meervoudig gebruik en bevat 10 doses van 0,5 ml.

Eén dosis (0,5 ml) bevat 5 microgram van het spike-eiwit van SARS-CoV-2\* met Matrix-M als adjuvans.

Per dosis van 0,5 ml bevat het adjuvans Matrix-M: fractie-A (42,5 microgram) en fractie-C (7,5 microgram) van het extract van *Quillaja saponaria* Molina.

\* geproduceerd met behulp van recombinant-DNA-technologie door middel van het baculovirus-expressiesysteem in een cellijn die afkomstig is van Sf9-cellen van de insectensoort *Spodoptera frugiperda*.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Dispersie voor injectie (injectie).

De dispersie is kleurloos tot lichtgeel, helder tot licht opaalachtig (pH 7,2)

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Nuvaxovid is geïndiceerd voor actieve immunisatie van personen van 18 jaar en ouder voor de preventie van COVID-19 veroorzaakt door het SARS-CoV-2-virus.

Dit vaccin dient te worden gebruikt in overeenstemming met de officiële aanbevelingen.

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

#### Dosering

##### *Personen van 18 jaar en ouder*

Nuvaxovid wordt intramusculair toegediend als een kuur van 2 doses van 0,5 ml per keer. Aanbevolen wordt om de tweede dosis 3 weken na de eerste dosis toe te dienen (zie rubriek 5.1).

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de uitwisselbaarheid van Nuvaxovid met andere COVID-19-vaccins als voltooiing van een kuur na primaire vaccinatie. Personen die een eerste dosis Nuvaxovid ontvingen, moeten de tweede dosis Nuvaxovid ontvangen om de kuur af te ronden.

### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van Nuvaxovid bij kinderen en adolescenten in de leeftijd tot 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

### *Ouderen*

Er is geen dosisaanpassing nodig bij oudere personen  $\geq 65$  jaar.

### Wijze van toediening

Nuvaxovid is uitsluitend bedoeld voor intramusculaire injectie, bij voorkeur in de deltaspier van de bovenarm.

Injecteer het vaccin niet intravasculair, subcutaan of intradermaal.

Het vaccin mag niet met andere vaccins of geneesmiddelen in dezelfde spuit worden gemengd.

Voor de voorzorgsmaatregelen die genomen moeten worden vóór toediening van het vaccin, zie rubriek 4.4.

Voor instructies met betrekking tot het hanteren en afvoeren van het vaccin, zie rubriek 6.6.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

#### Overgevoeligheid en anafylaxie

Voorvallen van anafylaxie zijn gemeld met COVID-19-vaccins. Gepaste medische behandeling en toezicht moeten altijd direct beschikbaar zijn in het geval van een anafylactische reactie na de toediening van het vaccin.

Nauwgezette observatie gedurende minstens 15 minuten wordt aanbevolen na de vaccinatie. Een tweede dosis van het vaccin mag niet gegeven worden aan degenen die na de eerste dosis Nuvaxovid een voorval van anafylaxie ervoeren.

#### Angstgerelateerde reacties

Angst-gerelateerde reacties, waaronder vasovagale reacties (syncope), hyperventilatie of stressgerelateerde reacties kunnen optreden in samenhang met de vaccinatie als psychogene respons op de injectie van de naald. Het is belangrijk dat voorzorgsmaatregelen zijn getroffen om letsel als gevolg van flauwvallen te voorkomen.

#### Gelijktijdige ziekte

Vaccinatie dient te worden uitgesteld bij personen met een acute, ernstige ziekte die gepaard gaat met koorts of acute infectie. Bij aanwezigheid van een lichte infectie en/of lichte koorts hoeft vaccinatie niet te worden uitgesteld.

### Trombocytopenie en stollingsaandoeningen

Zoals met andere intramusculaire injecties moet het vaccin met voorzichtigheid worden gebruikt bij personen die worden behandeld met anticoagulantia of degenen met trombocytopenie of een stollingsaandoening (zoals hemofilie), aangezien bij deze personen bloeding of blauwe plekken kunnen optreden na intramusculaire toediening.

### Immuungecompromitteerde personen

De werkzaamheid, veiligheid en immunogeniciteit van het vaccin werden beoordeeld bij een beperkt aantal immuungecompromitteerde personen. De werkzaamheid van Nuvaxovid kan minder zijn bij immuungecompromitteerde personen.

### Duur van bescherming

De duur van bescherming door het vaccin is onbekend, omdat die wordt bepaald door nog lopende klinische studies.

### Beperkingen van werkzaamheid van het vaccin

Personen zijn pas volledig beschermd vanaf ongeveer 7 dagen na de tweede dosis. Zoals bij alle vaccins, biedt vaccinatie met Nuvaxovid mogelijk niet aan alle gevaccineerden bescherming.

### Hulpstoffen

#### *Natrium*

Dit vaccin bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

#### *Kalium*

Dit vaccin bevat kalium, minder dan 1 mmol (39 mg) per 0,5 ml, d.w.z. dat het in wezen 'kaliumvrij' is.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Gelijktijdige toediening van Nuvaxovid met geïnactiveerde griepvaccins is beoordeeld bij een beperkt aantal deelnemers aan een verkennende klinische substudie, zie rubriek 4.8 en rubriek 5.1.

De respons van bindende antilichamen op SARS-CoV-2 was lager wanneer Nuvaxovid gelijktijdig werd gegeven met geïnactiveerd griepvaccin. De klinische significantie hiervan is niet bekend.

Er is geen onderzoek naar gelijktijdige toediening van Nuvaxovid met andere vaccins uitgevoerd.

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Zwangerschap

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van Nuvaxovid bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten met betrekking tot zwangerschap, embryonale/foetale ontwikkeling, geboorte of postnatale ontwikkeling, zie rubriek 5.3.

Het toedienen van Nuvaxovid tijdens zwangerschap mag alleen worden overwogen indien de mogelijke voordelen zwaarder wegen dan de mogelijke risico's voor moeder en foetus.

### Borstvoeding

Het is niet bekend of Nuvaxovid in de moedermelk wordt uitgescheiden.

Er worden geen effecten op met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen verwacht aangezien de systemische blootstelling aan Nuvaxovid van de borstvoeding gevende vrouw verwaarloosbaar is.

### Vruchtbaarheid

De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit, zie rubriek 5.3.

## **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Nuvaxovid heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Echter, sommige bijwerkingen genoemd in rubriek 4.8 kunnen de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen tijdelijk beïnvloeden.

## **4.8 Bijwerkingen**

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De veiligheid van Nuvaxovid werd beoordeeld door middel van een tussentijdse analyse van samengevoegde gegevens van 5 lopende klinische studies, uitgevoerd in Australië, Zuid-Afrika, het Verenigd Koninkrijk, de Verenigde Staten en Mexico. Op het moment van de analyse had een totaal van 49.950 deelnemers van 18 jaar en ouder ten minste één dosis Nuvaxovid (n=30.058) of placebo (n=19.892) ontvangen. Op het moment van vaccinatie was de mediane leeftijd 48 jaar (bereik: 18 tot 95 jaar), de mediane duur van opvolging was 70 dagen na dosis 2, met 32.993 (66%) deelnemers die langer dan 2 maanden werden opgevolgd na dosis 2.

Van de gepoolde reactogeniciteitsgegevens, uit de twee fase 3-studies waaraan deelnemers van 18 jaar en ouder meededen en die ten minste één dosis Nuvaxovid (n = 19.898) of placebo (n = 10.454) kregen, waren de meest voorkomende bijwerkingen gevoeligheid op de injectieplaats (75%), pijn op de injectieplaats (62%), vermoeidheid (53%), myalgie (51%), hoofdpijn (50%), malaise (41%), artralgie (24%) en misselijkheid of braken (15%). De bijwerkingen waren doorgaans licht tot matig in ernst met een mediane duur van  $\leq 2$  dagen voor lokale voorvallen en  $\leq 1$  dag voor systemische voorvallen na de vaccinatie.

Over het algemeen was er een hogere incidentie van bijwerkingen bij jongere leeftijdsgroepen: de incidentie van gevoeligheid op de injectieplaats, pijn op de injectieplaats, vermoeidheid, spierpijn, hoofdpijn, malaise, artralgie en misselijkheid of braken was hoger bij volwassenen in de leeftijd van 18 tot jonger dan 65 jaar dan bij patiënten van 65 jaar en ouder.

De plaatselijke en systemische bijwerkingen werden vaker gemeld na dosis 2 dan na dosis 1.

Geregistreerde geïnactiveerde seizoensgebonden griepvaccins werden gelijktijdig aan 431 deelnemers van een verkennend fase 3-substudie (2019nCoV-302) in de deltapier van de andere arm toegediend op dezelfde dag als dosis 1 van Nuvaxovid (n = 217) of placebo (n = 214). De frequentie van plaatselijke en systemische bijwerkingen in de influenza-substudiepopulatie was hoger dan in de hoofdonderzoekspopulatie na dosis 1, in zowel de Nuvaxovid- als de placebogroep.

### Tabel met lijst van bijwerkingen

De bijwerkingen die tijdens klinische studies zijn waargenomen, worden hieronder vermeld in overeenstemming met de volgende frequentiecategorieën:

Zeer vaak ( $\geq 1/10$ )

Vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

Soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ )

Zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )

Zeer zelden ( $< 1/10.000$ )

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

**Tabel 1: Bijwerkingen van Nuvaxovid in klinische studies**

Systeem-/orgaanklasse	Zeer vaak (≥ 1/10)	Vaak (≥ 1/100, < 1/10)	Soms (≥ 1/1.000, < 1/100)	Zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Zeer zelden (< 1/10.000)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen			Lymfadenopathie			
Zenuwstelsel-aandoeningen	Hoofdpijn					
Bloedvat-aandoeningen			Hypertensie			
Maagdarmsstelsel-aandoeningen	Misselijkheid of braken <sup>a</sup>					
Huid- en onderhuid-aandoeningen			Huiduitslag Erytheem Pruritus Urticaria			
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Myalgie <sup>a</sup> Artralgie <sup>a</sup>					
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Gevoeligheid op de injectieplaats <sup>a</sup> Pijn op de injectieplaats <sup>a</sup> Vermoeidheid <sup>a</sup> Malaise <sup>a,b</sup>	Roodheid op de injectieplaats <sup>a,c</sup> Zwelling op de injectieplaats <sup>a</sup> Pyrexie <sup>a</sup> Kouderillingen Pijn in de ledematen	Pruritus op de injectieplaats			

a Hogere frequenties van deze voorvallen werden waargenomen na de tweede dosis.

b Deze term omvat ook voorvallen die werden gerapporteerd als griepachtige ziekte

c Deze term omvat zowel roodheid op de injectieplaats als erytheem op de injectieplaats (vaak voorkomend).

#### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Tijdens de klinische studies werd een toenemende incidentie van hypertensie na vaccinatie waargenomen, (n=46, 1,0%) in vergelijking met placebo (n=22, 0,6%), bij oudere volwassenen gedurende de 3 dagen na vaccinatie.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#) met vermelding van batch-/lotnummer indien beschikbaar.

#### **4.9 Overdosering**

Er zijn geen gevallen van overdosering gemeld. In het geval van een overdosering wordt monitoring van vitale functies en mogelijk symptomatische behandeling aanbevolen.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: vaccin, overige virale vaccins, ATC-code: J07BX03

#### Werkingsmechanisme

Nuvaxovid bestaat uit een gezuiverd full-length SARS-CoV-2 recombinant spike (S)-eiwit dat is gestabiliseerd in de prefusie-conformatie. De toevoeging van het op saponine gebaseerde matrix-M-adjuvans vergemakkelijkt de activering van de cellen van het lichaamseigen immuunsysteem, wat de mate van de S-eiwitspecifieke immuunrespons vergroot. De twee vaccincomponenten veroorzaken B- en T-cel-gemedieerde immuunresponsen op het S-eiwit, inclusief neutraliserende antilichamen, die kunnen bijdragen aan de bescherming tegen COVID-19.

#### Klinische werkzaamheid

De klinische werkzaamheid, veiligheid en immunogeniciteit van Nuvaxovid is onderzocht in twee placebogecontroleerde, fase 3-studies: Studie 1 (2019nCoV-301), uitgevoerd in Noord-Amerika en Studie 2 (2019nCoV-302) uitgevoerd in het Verenigd Koninkrijk, en in een fase 2 a/b-studie, Studie 3, uitgevoerd in Zuid-Afrika.

##### *Studie 1 (2019nCoV-301)*

Studie 1 is een lopende gerandomiseerde, waarnemergeblindeerde, placebogecontroleerde fase 3-studie in meerdere centra met deelnemers van 18 jaar en ouder in de Verenigde Staten en Mexico. Na inschrijving werden deelnemers gestratificeerd volgens leeftijd (18 tot 64 jaar en  $\geq 65$  jaar) en in een 2:1 verhouding ingedeeld voor het ontvangen van Nuvaxovid of placebo. De studie sloot deelnemers uit die in belangrijke mate immuungecompromiteerd waren door immunodeficiëntieziekte; die actieve kanker hadden met chemotherapie; die eerder chronische immunosuppressiva ontvingen of in de afgelopen 90 dagen immunoglobuline of van bloed afgeleide producten ontvingen; die zwanger waren of borstvoeding gaven; of die een voorgeschiedenis hadden van laboratorium-bevestigde, gediagnosticeerde COVID-19. Deelnemers met klinisch stabiele onderliggende comorbiditeit werden geïncludeerd, evenals deelnemers met goed gecontroleerde HIV-infectie.

Werving van volwassenen werd voltooid in februari 2021. Deelnemers zullen worden gevolgd gedurende maximaal 24 maanden na de tweede dosis, voor de beoordeling van veiligheid en werkzaamheid tegen COVID-19. Na verzameling van voldoende veiligheidsgegevens ter ondersteuning van een aanvraag voor noodgevallentoeepassing, werden deelnemers die in eerste instantie een placebo ontvingen, uitgenodigd voor het ontvangen van twee injecties Nuvaxovid met een tussenpauze van 21 dagen; deelnemers die eerder Nuvaxovid ontvingen werden uitgenodigd voor het ontvangen van twee injecties van placebo met een tussenpauze van 21 dagen ('geblindeerde crossover'). Alle deelnemers kregen de optie om gevolgd te worden in de studie.

De primaire populatie voor de analyse van de werkzaamheid (aangeduid als Per-Protocol Efficacy [PP-EFF]-analyse) omvatte 25.452 deelnemers die ofwel Nuvaxovid ( $n = 17.312$ ) ofwel placebo ( $n = 8.140$ ) ontvingen, twee doses ontvingen (dosis 1 op dag 0; dosis 2 op dag 21, mediane 21 dagen [IQR 21-23], bereik 14-60), en waarbij geen sprake was van afwijking van het protocol die tot uitsluiting zou leiden, en geen bewijs van SARS-CoV-2-infectie tot en met 7 dagen na de tweede dosis.

De demografische en baselinekenmerken waren in balans tussen deelnemers die Nuvaxovid en deelnemers die een placebo kregen. In de PP-EFF-analyse voor deelnemers die Nuvaxovid ontvingen, was de mediane leeftijd 47 jaar (bereik: 18 tot 95 jaar); 88% ( $n = 15.264$ ) was 18 tot 64 jaar en 12% ( $n = 2.048$ ) was 65 jaar of ouder; 48% was vrouw; 94% was afkomstig uit de Verenigde Staten en 6% uit Mexico; 76% was wit, 11% was zwart of Afro-Amerikaan, 6% was Amerikaans Indiaan (inclusief inheemse Amerikanen) of inheems Alaskaans, en 4% Aziatisch; 22% was Spaans of Latijns-

Amerikaans. Ten minste één eerder bestaande comorbiditeit of levensstijl die wordt geassocieerd met een verhoogd risico op ernstige COVID-19 was aanwezig bij 16.493 (95%) deelnemers. Comorbiditeiten waren onder andere: obesitas (*body mass index* [BMI]  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>); chronische longaandoening; diabetes mellitus type 2, hart- en vaatziekte; chronische nierziekte; of humaan immunodeficiëntievirus (HIV). Andere kenmerken met een hoog risico waren onder andere leeftijd  $\geq 65$  jaar (met of zonder comorbiditeiten) of leeftijd  $< 65$  jaar met comorbiditeiten en/of woon- of werkomstandigheden met bekende frequente blootstelling aan SARS-CoV-2 of dichtbevolkte omstandigheden.

COVID-19-gevallen werden bevestigd d.m.v. polymerase kettingreactie (PCR) via een centraal laboratorium. Vaccineffectiviteit wordt weergegeven in tabel 2.

**Tabel 2: Vaccineffectiviteit tegen PCR-bevestigde COVID-19 met aanvang vanaf 7 dagen na de tweede vaccinatie<sup>1</sup> – PP-EFF-analyseset; onderzoek 2019nCoV-301**

Subgroep	Nuvaxovid			Placebo			% Vaccin-effectiviteit (95% BI)
	Deelnemers N	COVID-19-gevallen n (%) <sup>2</sup>	Incidentie-cijfer per jaar per 1.000 mensen <sup>2</sup>	Deelnemers N	COVID-19-gevallen n (%) <sup>3</sup>	Incidentie-cijfer per jaar per 1.000 mensen <sup>2</sup>	
<b>Primair werkzaamheidseindpunt</b>							
Alle deelnemers	17.312	14 (0,1)	3,26	8,140	63 (0,8)	34,01	90,4% (82,9, 94,6) <sup>3,4</sup>

<sup>1</sup> VE geëvalueerd bij deelnemers zonder belangrijke afwijkingen van het protocol, die seronegatief waren (voor SARS-CoV-2) bij baseline en geen laboratorium-bevestigde actuele SARS-CoV-2-infectie hadden met begin van symptomen tot 6 dagen na de tweede dosis, en die het volledige voorgeschreven regime van het vaccin ontvingen.

<sup>2</sup> Gemiddelde ziekte-incidentie per jaar onder 1.000 mensen.

<sup>3</sup> Op basis van een log-lineair model van PCR-bevestigde COVID-19-infectie incidentie met behulp van Poisson-regressie met behandelingsgroep en leeftijdsstrata als vaste effecten en robuuste foutvariantie, waarbij  $VE = 100 \times (1 - \text{relatief risico})$  (Zou 2004).

<sup>4</sup> Met primair werkzaamheidseindpuntcriterium voor succes met een ondergrens van het betrouwbaarheidsinterval (LBBI)  $> 30\%$  bij de geplande primaire bevestigende analyse

Vaccineffectiviteit van Nuvaxovid voor het voorkomen van eerste symptomen van COVID-19 vanaf zeven dagen na dosis 2 was 90,4% (95%-BI 82,9-94,6). Er werden geen gevallen van ernstige COVID-19 gemeld bij de 17.312 Nuvaxovid deelnemers in vergelijking met 4 gevallen van ernstige COVID-19 in de 8.140 deelnemers in de placebogroep deelnemers in de PP-EFF-analyseset.

Subgroepanalyses van het primair werkzaamheidseindpunt toonden vergelijkbare werkzaamheidspuntschattingen voor mannelijke en vrouwelijke deelnemers en etnische groepen, en bij deelnemers met medische comorbiditeiten geassocieerd met een hoog risico op ernstige COVID-19. Er waren geen betekenisvolle verschillen in de algehele werkzaamheid bij deelnemers die een verhoogd risico liepen op ernstige COVID-19, waaronder die met 1 of meerdere comorbiditeiten die het risico vergroten van ernstige COVID-19 (bijv. BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, chronische longziekte, diabetes mellitus type 2, cardiovasculaire aandoeningen en chronische nierziekte).

Werkzaamheidsresultaten weerspiegelen de inschrijving die plaatsvond tijdens de periode waarin voornamelijk stammen geclassificeerd als zorgelijke varianten (Variants of Concern - VOC) of 'interessante' varianten (Variants of Interest - VOI) circuleerden in de twee landen (VS en Mexico) waar het onderzoek werd uitgevoerd. Sequentiegegevens waren beschikbaar voor 61 van de 77 eindpuntgevallen (79%). Van deze werden 48 van de 61 (79%) geïdentificeerd als zorgelijke varianten of 'interessante' varianten. De meest voorkomende zorgelijke varianten die werden geïdentificeerd, waren: alfa met 31/61 gevallen (51%), bèta (2/61, 4%) en gamma (2/61, 4%), terwijl de meest voorkomende 'interessante' varianten waren: jota met 8/61 gevallen (13%) en epsilon (3/61, 5%).



### Studie 2 (2019nCoV-302)

Onderzoek 2 is een lopende, gerandomiseerde, waarnemergeblindeerde, placebogecontroleerde fase 3-studie in meerdere centra met deelnemers van 18 tot 84 jaar oud in het Verenigd Koninkrijk. Na inschrijving werden deelnemers gestratificeerd volgens leeftijd (18 tot 64 jaar; 65 tot 84 jaar) en toegewezen aan de Nuvaxovid- of placebogroep. Het onderzoek sloot deelnemers uit die in belangrijke mate immuungecompromitteerd waren door immunodeficiëntieziekte; met een huidige diagnose of behandeling van kanker; met een auto-immuunziekte/-aandoening; die eerder chronische immunosuppressiva ontvingen of in de afgelopen 90 dagen immunoglobuline of van bloed afgeleide producten ontvingen; met een bloedingstoornis of continu gebruik van anticoagulantia; die een voorgeschiedenis hadden van allergische reacties en/of anafylaxie; die zwanger waren; of die een voorgeschiedenis hadden van laboratorium-bevestigde gediagnosticeerde COVID-19. Deelnemers met klinisch stabiele ziekte, gedefinieerd als ziekte waarbij geen aanzienlijke verandering in de behandeling of ziekenhuisopname voor een verslechtering van ziekte noodzakelijk was tijdens de 4 weken vóór de inschrijving, werden opgenomen. Deelnemers met bekende stabiele infectie met HIV, hepatitis C-virus (HCV) of hepatitis B-virus (HBV) werden niet uitgesloten van inschrijving.

Inschrijving werd voltooid in november 2020. Deelnemers worden gevolgd gedurende maximaal 12 maanden na de primaire vaccinatieserie, voor de beoordeling van veiligheid en werkzaamheid tegen COVID-19.

De analyseset voor primaire werkzaamheid (PP-EFF) omvatte 14.039 deelnemers die ofwel Nuvaxovid (n = 7.020) ofwel placebo (n = 7.019) ontvingen, twee doses (dosis 1 op dag 0; dosis 2 na mediane 21 dagen [IQR: 21-23], bereik: 16-45), en waarbij geen sprake was van afwijking van het protocol die tot uitsluiting zou leiden, en waar geen bewijs was van SARS-CoV-2-infectie tot en met 7 dagen na de tweede dosis.

De demografische en baselinekenmerken waren in balans tussen deelnemers die Nuvaxovid en deelnemers die placebo kregen. In de PP-EFF-analyseset voor deelnemers die Nuvaxovid ontvingen, was de mediane leeftijd 56,0 jaar (bereik: 18 tot 84 jaar); 72% (n = 5.067) was 18 tot 64 jaar en 28% (n = 1.953) was 65 tot 84 jaar; 49% was vrouw; 94% was wit; 3% was Aziatisch; 1% was multiraciaal, < 1% waren zwart of Afro-Amerikaan; en < 1% waren Spaans of Latijns-Amerikaans; 45% had ten minste één comorbiditeit.

**Tabel 3: Vaccineffectiviteitsanalyse van PCR-bevestigde COVID-19 met aanvang ten minste 7 dagen na de tweede vaccinatie - (PP-EFF-populatie): Onderzoek 2 (2019nCoV-302)**

Subgroep	Nuvaxovid			Placebo			% Vaccineffectiviteit (95% BI)
	Deelnemers N	Gevallen van COVID-19 n (%)	Incidentiecijfer per jaar per 1.000 mensen <sup>1</sup>	Deelnemers N	Gevallen van COVID-19 n (%)	Incidentiecijfer per jaar per 1.000 mensen <sup>1</sup>	
<b>Primair werkzaamheidseindpunt</b>							
Alle deelnemers	7.020	10 (0,1)	6,53	7.019	96 (1,4)	63,43	89,7% (80,2, 94,6) <sup>2,3</sup>
<b>Subgroepanalyses van het primair werkzaamheidseindpunt</b>							
18 tot 64 jaar	5.067	9 (0,2)	12,30	5.062	87 (1,7)	120,22	89,8% (79,7, 94,9) <sup>2</sup>
65 tot 84 jaar	1.953	1 (0,10) <sup>2</sup>	---	1.957	9 (0,9) <sup>2</sup>	---	88,9% (20,2, 99,7) <sup>4</sup>

1 Gemiddelde ziekte-incidentie per jaar onder 1.000 mensen.

2 Op basis van een log-lineair model van optreden volgens aangepaste Poisson-regressie met de logaritmische link functie, behandelingsgroep en strata (leeftijdsgroepen en samengevoegde regio) als vaste effecten en robuuste foutenvariantie [Zou 2004].

3 Met primair werkzaamheidseindpuntcriterium voor succes met een ondergrens van het betrouwbaarheidsinterval (LBBI) > 30%, werkzaamheid bevestigd bij de interim-analyse.

4 Gebaseerd op het Clopper-Pearson-model (vanwege weinig voorvallen), 95%-BI's berekend aan de hand van de exacte binomiale Clopper-Pearson-methode aangepast voor de totale waarnemingstijd.

Deze resultaten zijn een afspiegeling van inschrijving die plaatsvond gedurende de periode waarin de B.1.17 (alfa)-variant circuleerde in het Verenigd Koninkrijk. Identificatie van de Alfa-variant was gebaseerd op S-gen target failure d.m.v. PCR. Gegevens waren beschikbaar voor 95 van de 106 eindpuntgevallen (90%). Daarvan zijn 66 van de 95 (69%) geïdentificeerd als de alfa-variant, met de andere gevallen geclassificeerd als non-alfa.

Er werden geen gevallen van ernstige COVID-19 gemeld bij de 7.020 Nuvaxovid-deelnemers in vergelijking met 5 gevallen van ernstige COVID-19 bij de 7.019 placebo deelnemers in de PP-EFF-analyseset.

### *Substudie naar gelijktijdige toediening met geregistreerde, seizoensgebonden griepvaccin*

In totaal werden 431 deelnemers gelijktijdig gevaccineerd met geïnactiveerde vaccins voor seizoensgebonden griep; 217 deelnemers aan het deelonderzoek ontvingen Nuvaxovid en 214 kregen placebo. De demografische en baselinekenmerken waren in balans tussen deelnemers die Nuvaxovid en deelnemers die placebo kregen. In de per-protocol immunogenicity (PP-IMM)-analyseset voor deelnemers die Nuvaxovid (n = 191) ontvingen, was de mediane leeftijd 40,0 jaar (bereik: 22 tot 70 jaar); 93% (n = 178) was 18 tot 64 jaar en 7% (n = 13) was 65 tot 84; 43% was vrouw; 75% was wit; 23% was multiraciaal of uit etnische minderheden; 27% had ten minste één comorbide aandoening. Gelijktijdige toediening leidde niet tot wijzigingen in de immunrespons op het griepvaccin zoals gemeten door hemagglutinatieremmingstest (HAI). Een reductie van 30% in antilichaamsresponsen voor Nuvaxovid werd vastgesteld zoals beoordeeld door een antispike-IgG-test met percentages seroconversie die vergelijkbaar zijn met deelnemers die niet gelijktijdig een griepvaccin kregen (zie rubriek 4.5 en rubriek 4.8).

### *Studie 3 (2019nCoV-501)*

Studie 3 is een lopende, gerandomiseerde, waarnemergeblindeerde, placebogecontroleerde fase 2a/b-studie in meerdere centra bij HIV-negatieve deelnemers van 18 tot 84 jaar en mensen met HIV (*people living with HIV*, PLWH) 18 tot 64 jaar in Zuid-Afrika. PLWH zijn medisch stabiel (vrij van opportunistische infecties), krijgen zeer actieve en stabiele antiretrovirale therapie en hebben een HIV-1 virale load van < 1000 kopieën/ml.

Inschrijving werd voltooid in november 2020.

De analyseset voor primaire werkzaamheid (PP-EFF) omvatte 2.770 deelnemers die ofwel Nuvaxovid (n = 1.408) ofwel placebo (n = 1.362) ontvingen, twee doses (dosis 1 op dag 0; dosis 2 op dag 21), en waarbij geen sprake was van afwijking van het protocol die tot uitsluiting zou leiden, en waar geen bewijs was van SARS-CoV-2-infectie tot en met 7 dagen na de tweede dosis.

De demografische en baselinekenmerken waren in balans tussen deelnemers die Nuvaxovid en deelnemers die placebo kregen. In de PP-EFF-analyseset voor deelnemers die Nuvaxovid ontvingen, was de mediane leeftijd 28 jaar; 40% was vrouw; 91% was zwart/Afro-Amerikaans; 5% was wit; 3% was multiraciaal, 1% was Aziatisch; en 2% was Spaans of Latijns-Amerikaans; 5,5% was HIV-positief.

In totaal werden onder alle volwassen deelnemers die seronegatief waren (voor SARS-CoV-2) bij de baseline, 147 symptomatische gevallen met milde, matige, of ernstige COVID-19 verzameld voor de volledige analyse (PP-EFF-analyseset) van het primaire werkzaamheidseindpunt, met 51 (3,62%) gevallen voor Nuvaxovid versus 96 (7,05%) gevallen voor placebo. De resulterende vaccinwerkzaamheid van Nuvaxovid was 48,6% (95%-BI: 28,4, 63,1).

Deze resultaten zijn een afspiegeling van inschrijving die plaatsvond gedurende de periode waarin de B.1.351 (bèta) variant circuleerde in Zuid-Afrika.

### Ouderen

Nuvaxovid werd beoordeeld bij personen van 18 jaar en ouder. De werkzaamheid van Nuvaxovid was consistent tussen oudere ( $\geq 65$  jaar) en jongere personen (18 tot 64 jaar).

### Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Nuvaxovid in een of meerdere subgroepen van de pediatrische populatie voor de preventie van COVID-19 (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatriesch gebruik).

### Voorwaardelijke toelating

Dit geneesmiddel is geregistreerd in het kader van een zogeheten ‘voorwaardelijke toelating’. Dit betekent dat aanvullend bewijs over de baten van dit geneesmiddel wordt afgewacht. Het Europees Geneesmiddelenbureau zal nieuwe informatie over dit geneesmiddel op zijn minst eenmaal per jaar beoordelen en zo nodig deze SPC aanpassen.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Niet van toepassing.

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering, lokale tolerantie en reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

### Genotoxiciteit en carcinogeniciteit:

Genotoxiciteitsonderzoeken in vitro werden uitgevoerd met het matrix-M-adjuvans. Aangetoond werd dat het adjuvans niet genotoxisch is. Carcinogeniteitsonderzoeken zijn niet uitgevoerd. Carcinogeniteit wordt niet verwacht.

### Reproductietoxiciteit

Een ontwikkelings- en reproductietoxiciteitsonderzoek is uitgevoerd bij vrouwtjesratten, met toediening van vier intramusculaire doses (twee voorafgaand aan paring; twee tijdens de dracht) van 5 microgram SARS-CoV-2-rS-eiwit (ongeveer 200 keer de dosis ten opzichte van de menselijke dosis van 5 microgram op een aan gewicht aangepaste basis) met 10 microgram matrix-M-adjuvans (ongeveer 40 keer de dosis ten opzichte van de menselijke dosis van 50 microgram op een aan gewicht aangepaste basis). Er werden geen vaccin gerelateerde nadelige effecten waargenomen op de vruchtbaarheid, zwangerschap en lactatie, of ontwikkeling van het embryo/de foetus en de nakomelingen tot en met dag 21 postnataal.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Dinatriumwaterstoffosfaat-heptahydraat  
Natriumdiwaterstoffosfaat-monohydraat  
Natriumchloride  
Polysorbaat 80  
Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)  
Zoutzuur (voor pH-aanpassing)  
Water voor injecties

#### Adjuvans (matrix-M)

Cholesterol  
Fosfatidylcholine (waaronder all-rac- $\alpha$ -tocoferol)  
Kaliumdiwaterstoffosfaat  
Kaliumchloride  
Dinatriumwaterstoffosfaat-dihydraat  
Natriumchloride  
Water voor injecties

Voor adjuvans: zie ook rubriek 2.

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen of verdund worden.

### **6.3 Houdbaarheid**

#### Ongeopende flacon

9 maanden bij 2 °C tot 8 °C, beschermd tegen licht.

Ongeopend Nuvaxovid-vaccin is stabiel tot 12 uur bij 25 °C. Bewaren bij 25 °C is niet de aanbevolen bewaar- of transportomstandigheid, maar kan een richtlijn bieden voor beslissingen voor gebruik in geval van tijdelijke temperatuurschommelingen tijdens de 9 maanden bewaring bij 2 °C tot 8 °C.

#### Aangeprikte flacon

Chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond gedurende 6 uur bij 2 °C tot 25 °C vanaf het moment van aanprikken van de flacon tot de toediening.

Vanuit microbiologisch standpunt moet het vaccin na eerste opening (eerste aanprikken) onmiddellijk worden gebruikt. Indien het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartijd en bewaarcondities na ingebruikname de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de koelkast (2 °C tot 8 °C).  
Niet in de vriezer bewaren.

Bewaar de flacons in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na opening, zie rubriek 6.3.

## 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

5 ml dispersie in een flacon (type I-glas) met een stop (bromobutylrubber) en een aluminium verzegeling met blauwe plastic flip-offdop.

Elke flacon bevat 10 doses van 0,5 ml.

Verpakkingsgrootte: 10 flacons voor meervoudig gebruik

## 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

### Instructies voor hantering en toediening

Dit vaccin moet worden gehanteerd door een medische zorgverlener met behulp van aseptische technieken om de steriliteit van elke dosis te garanderen.

#### *Vorbereiding voor gebruik:*

- Het vaccin wordt gebruiksklaar geleverd.
- Ongeopend vaccin moet worden bewaard bij 2 °C tot 8 °C en in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.
- Haal de flacon met vaccin direct vóór gebruik uit de doos in de koelkast.
- Noteer de datum en tijd van verwijdering op het etiket van de flacon. Te gebruiken binnen 6 uur na het eerste aanprikken.

#### *Inspecteer de flacon:*

- Draai de flacon voor meervoudig gebruik rustig rond vóór en tussen elk optrekken van een dosis. Niet schudden.
- Elke flacon voor meervoudig gebruik bevat een kleurloze tot lichtgele, heldere tot licht opaalachtige dispersie die geen zichtbare deeltjes bevat.
- Controleer de inhoud van de flacon visueel op zichtbare deeltjes en/of verkleuring voorafgaand aan toediening. Het vaccin niet gebruiken als een van beide aanwezig zijn.

#### *Het vaccin toedienen:*

- Een overvulling is inbegrepen per flacon om ervoor te zorgen dat maximaal tien (10) doses van elk 0,5 ml geëxtraheerd kunnen worden.
- Elke 0,5 ml-dosis wordt opgetrokken in een steriele naald en steriele spuit om te worden toegediend door middel van intramusculaire injectie, bij voorkeur in de deltaspier van de bovenarm.
  - Het vaccin mag niet met andere vaccins of geneesmiddelen in dezelfde spuit worden gemengd.
  - Bundel geen overtollig vaccin uit meerdere flacons.

#### *Bewaring na aanprikken van de flacon:*

- Nuvaxovid bevat geen conserveringsmiddel. Bewaar de geopende flacon tussen 2 °C en 25 °C gedurende maximaal 6 uur na het eerste aanprikken, zie rubriek 6.3.

*Verwijdering:*

- Indien niet gebruikt binnen 6 uur na het eerste aanprikken van de flacon, moet dit vaccin worden weggegooid, zie rubriek 6.3.

*Vernietiging:*

- Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

**7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Novavax CZ a.s.  
Bohumil 138  
Jevany, 28163  
Tsjechië

**8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN)**

EU/1/21/1618/001

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: {DD maand JJJJ}

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.