

## 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

JCOVDEN suspensie voor injectie  
COVID-19-vaccin (Ad26.COVS-2-S [recombinant])

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Dit is een injectieflacon met meerdere doses, die 5 doses van 0,5 ml bevat.

Eén dosis (0,5 ml) bevat:

Adenovirus type 26 dat codeert voor de spike-glycoproteïne van SARS-CoV-2\* (Ad26.COVS-2-S), niet minder dan  $8,92 \log_{10}$  infectieuze eenheden (Inf.U).

\* Geproduceerd in de PER.C6 TetR-cel lijn en door middel van recombinant-DNA-technologie.

Het product bevat genetisch gemodificeerde organismen (GMO's).

#### Hulpstoffen met bekend effect

Elke dosis (0,5 ml) bevat ongeveer 2 mg ethanol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Suspensie voor injectie (injectie).

Kleurloze tot enigszins gele, heldere tot zeer opaalachtige suspensie (pH = 6-6,4).

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

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

Het gebruik van dit vaccin dient te gebeuren in overeenstemming met de officiële aanbevelingen.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Dosering

*Personen van 18 jaar of ouder*

Primaire vaccinatie

JCOVDEN wordt toegediend als een eenmalige dosis van 0,5 ml, uitsluitend door middel van een intramusculaire injectie.

## Boosterdosis

Een boosterdosis (tweede dosis) van 0,5 ml van JCOVDEN kan intramusculair worden toegediend aan personen van 18 jaar en ouder ten minste 2 maanden na de primaire vaccinatie (zie ook rubriek 4.4, 4.8 en 5.1).

Een boosterdosis van het JCOVDEN (0,5 ml) kan worden toegediend aan personen van 18 jaar en ouder als heterologe boosterdosis na afronding van de primaire vaccinatie met een mRNA-COVID-19-vaccin of een op adenovirusvector gebaseerd COVID-19-vaccin. Het doseringsinterval voor de heterologe boosterdosis is hetzelfde als het interval dat is goedgekeurd voor een boosterdosis van het vaccin gebruikt voor de primaire vaccinatie (zie ook rubriek 4.4, 4.8 en 5.1).

### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van JCOVDEN bij kinderen en adolescenten (jonger dan 18 jaar) zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

### *Ouderen*

Er is geen dosisaanpassing nodig bij oudere personen van  $\geq 65$  jaar. Zie ook rubriek 4.8 en 5.1.

### Wijze van toediening

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

Injecteer het vaccin niet intravasculair, intraveneus, subcutaan of intradermaal.

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

Voor te nemen voorzorgen voorafgaand aan toediening van het vaccin, zie rubriek 4.4.

Voor instructies over hanteren en verwijderen 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.

Een voorgeschiedenis van bevestigde trombose met trombocytopenie syndroom (TTS) na vaccinatie met ongeacht welk COVID-19-vaccin (zie ook rubriek 4.4).

Personen die eerder episoden van capillairleksyndroom (CLS) hebben gehad (zie ook rubriek 4.4).

## **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. Medisch toezicht en een gepaste medische behandeling dienen steeds aanwezig te zijn voor het geval dat zich een anafylactisch voorval voordoet na toediening van het vaccin. Nauwlettende observatie na vaccinatie gedurende ten minste 15 minuten wordt aanbevolen.

## Angstgerelateerde reacties

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

## Gelijktijdige ziekte

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

## Stollingsstoornissen

- **Trombose met trombocytopenie syndroom:** Een combinatie van trombose en trombocytopenie, in enkele gevallen gepaard gaande met bloedingen, is zeer zelden waargenomen na vaccinatie met JCOVDEN. Dit omvat ernstige gevallen van veneuze trombose op ongebruikelijke plaatsen zoals cerebrale veneuze sinustrombose (CVST), splanchnische veneuze trombose, evenals arteriële trombose gelijktijdig met trombocytopenie. Fatale afloop is gemeld. Deze gevallen traden op binnen de eerste drie weken na vaccinatie en voornamelijk bij personen jonger dan 60 jaar.  
Trombose in combinatie met trombocytopenie vereist een gespecialiseerde klinische behandeling. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg dienen de richtlijnen te raadplegen die van toepassing zijn en/of specialisten (bijv. hematologen, bloedstollingsspecialisten) te raadplegen om deze aandoening te diagnosticeren en behandelen.  
Personen die trombose met trombocytopenie syndroom hebben doorgemaakt na toediening van ongeacht welk COVID-19-vaccin, mogen geen JCOVDEN krijgen. (zie ook rubriek 4.3).
- **Veneuze trombo-embolie:** Veneuze trombo-embolie (VTE) is zelden waargenomen na vaccinatie met JCOVDEN (zie rubriek 4.8). Hiermee dient rekening te worden gehouden bij personen met een verhoogd risico op VTE.
- **Immune trombocytopenie:** Gevallen van immune trombocytopenie met zeer lage bloedplaatjesniveaus (< 20.000 per µl) zijn zeer zelden gemeld na vaccinatie met JCOVDEN, meestal binnen de eerste vier weken na het krijgen van JCOVDEN. Hierbij waren gevallen met bloeding en gevallen met dodelijke afloop. Enkele hiervan kwamen voor bij personen met een voorgeschiedenis van immune trombocytopenie (ITP). Als een persoon ITP in de voorgeschiedenis heeft, dient men vóór de vaccinatie rekening te houden met de risico's van het ontwikkelen van lage bloedplaatjeswaarden en na vaccinatie wordt aanbevolen de bloedplaatjes te monitoren.

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg moeten alert zijn op de tekenen en symptomen van trombo-embolie en/of trombocytopenie. Gevaccineerde personen moeten worden geïnstrueerd onmiddellijk medische hulp te zoeken als zij na vaccinatie symptomen ontwikkelen zoals kortademigheid, pijn op de borst, pijn in de benen, zwelling van de benen of aanhoudende buikpijn. Bovendien moet iedereen met neurologische symptomen, waaronder ernstige of aanhoudende hoofdpijn, convulsies, veranderingen in mentale toestand of wazig zien na vaccinatie, en iedereen die na een paar dagen blauwe plekken (petechiën) op de huid krijgt buiten de plaats van vaccinatie, onmiddellijk medische hulp inroepen.

Personen bij wie trombocytopenie wordt vastgesteld binnen drie weken na vaccinatie met JCOVDEN, moeten actief onderzocht worden op tekenen van trombose. Evenzo moeten personen die zich binnen 3 weken na vaccinatie met trombose melden, worden geëvalueerd op trombocytopenie.

## *Risico op bloedingen bij intramusculaire toediening*

Zoals bij andere intramusculaire injecties moet het vaccin met voorzichtigheid worden gebruikt bij personen die anticoagulantia gebruiken of bij personen met trombocytopenie of een stollingsstoornis

(zoals hemofilie), omdat deze personen bloedingen of blauwe plekken kunnen krijgen na een intramusculaire toediening.

### Capillairleksyndroom

Zeer zeldzame gevallen van capillairleksyndroom (CLS) zijn gemeld in de eerste dagen na vaccinatie met JCOVDEN, in sommige gevallen met een fatale afloop. Een voorgeschiedenis van CLS is gemeld. CLS is een zeldzame aandoening, die wordt gekenmerkt door acute episoden van oedeem (vooral in armen en benen) met hypotensie, hemoconcentratie en hypoalbuminemie. Patiënten met een acute CLS-episode na vaccinatie moeten direct worden herkend en behandeld. Intensieve ondersteunende therapie is meestal gerechtvaardigd. Personen met een bekende voorgeschiedenis van CLS mogen niet met dit vaccin worden gevaccineerd. Zie ook rubriek 4.3.

### Guillain-Barré-syndroom en myelitis transversa

Het Guillain-Barré-syndroom (GBS) en myelitis transversa (MT) zijn zeer zelden gemeld na vaccinatie met JCOVDEN. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg moeten alert zijn op tekenen en symptomen van GBS en MT om zeker te zijn van een juiste diagnose, zodat adequate ondersteunende zorg en behandeling geïnitieerd kunnen worden en andere oorzaken kunnen worden uitgesloten.

### Myocarditis en pericarditis

Er is een verhoogd risico op myocarditis en pericarditis na vaccinatie met JCOVDEN (rubriek 4.8). Deze aandoeningen kunnen binnen enkele dagen na vaccinatie ontstaan en hebben zich voornamelijk binnen 14 dagen voorgedaan. Zij zijn vaker waargenomen bij mannen jonger dan 40 jaar.

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg moeten alert zijn op tekenen en symptomen van myocarditis en pericarditis. Gevaccineerden moeten worden geïnstrueerd onmiddellijk medische hulp te zoeken als zij na vaccinatie symptomen ontwikkelen die wijzen op myocarditis en pericarditis zoals (acute of aanhoudende) pijn op de borst, kortademigheid of hartkloppingen. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg moeten richtlijnen en/of specialisten raadplegen om deze aandoeningen vast te stellen en te behandelen.

### Risico op ernstige bijwerkingen na een boosterdosering

Het risico op ernstige bijwerkingen (zoals stollingsstoornissen waaronder trombose met trombocytopenie syndroom, CLS, GBS, myocarditis en pericarditis) na een boosterdosering met JCOVDEN is nog niet beschreven.

### Immuungecompromitteerde personen

De werkzaamheid, veiligheid en immunogeniciteit van het vaccin zijn niet beoordeeld bij immuungecompromitteerde personen, waaronder personen die met immunosuppressiva worden behandeld. De werkzaamheid van JCOVDEN kan minder zijn bij immuungecompromitteerde personen.

### Duur van bescherming

De duur van de bescherming die door het vaccin wordt geboden is onbekend, omdat die met lopende klinische onderzoeken nog wordt bepaald.

### Beperkingen van werkzaamheid van het vaccin

Bescherming begint ongeveer 14 dagen na vaccinatie. Net als bij alle vaccins beschermt vaccinatie met JCOVDEN mogelijk niet alle gevaccineerden (zie rubriek 5.1).

## Hulpstoffen

### *Natrium*

Dit vaccin bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis van 0,5 ml, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

### *Alcohol*

Dit vaccin bevat 2 mg alcohol (ethanol) per dosis van 0,5 ml. De kleine hoeveelheid alcohol in dit geneesmiddel zal geen merkbare effecten hebben.

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

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd. Er zijn geen gegevens om de gelijktijdige toediening van JCOVDEN en andere vaccins te kunnen beoordelen.

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

### Zwangerschap

Er is beperkte ervaring met het gebruik van JCOVDEN bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek met JCOVDEN duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft zwangerschap, de embryonale/foetale ontwikkeling, de bevalling of de postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3).

Toediening van JCOVDEN tijdens de zwangerschap mag alleen worden overwogen wanneer de potentiële voordelen opwegen tegen de potentiële risico's voor de moeder en de foetus.

### Borstvoeding

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

### 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**

JCOVDEN heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Bepaalde bijwerkingen die vermeld staan in rubriek 4.8 kunnen echter tijdelijk invloed hebben op de rijvaardigheid of op het vermogen om machines te bedienen.

## **4.8 Bijwerkingen**

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

#### *Primaire vaccinatie (primaire gepoolde analyse)*

De veiligheid van JCOVDEN werd beoordeeld in de primaire *gepoolde* analyse van de dubbelblinde fase van de gerandomiseerde placebocontroleerde studies COV1001, COV1002, COV2001, COV3001 en COV3009. In totaal kregen 38.538 volwassenen vanaf 18 jaar ten minste een primaire vaccinatie met JCOVDEN bestaande uit één dosis. De mediane leeftijd van de personen was 52 jaar (bereik: 18-100 jaar). Voor de primaire *gepoolde* analyse was de mediane *follow-up* voor personen die JCOVDEN kregen ongeveer 4 maanden na afronding van de primaire vaccinatie. Een langere *follow-up* van de veiligheid van  $\geq 6$  maanden is beschikbaar voor 6.136 volwassenen die JCOVDEN kregen.

In de primaire *gepoolde* analyse was injectieplaatspijn de meest gemelde lokale bijwerking (54,3%). De meest voorkomende systemische bijwerkingen waren vermoeidheid (44,0%), hoofdpijn (43,0%), myalgie (38,1%) en nausea (16,9%). Pyrexie (gedefinieerd als een lichaamstemperatuur  $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ ) werd waargenomen bij 7,2% van de deelnemers. De meeste bijwerkingen waren licht tot matig in ernst. De meeste bijwerkingen in alle studies traden op binnen 1-2 dagen na vaccinatie en waren van korte duur (1-2 dagen).

Reactogeniciteit was over het algemeen lichter van aard en werd minder vaak gerapporteerd bij oudere volwassenen.

Het veiligheidsprofiel was vergelijkbaar tussen deelnemers met of zonder voorafgaand bewijs van SARS-CoV-2-infectie op *baseline*. In totaal was 10,6% van de personen die JCOVDEN kregen positief voor SARS-CoV-2 op *baseline* (op basis van serologie of RT-PCR-beoordeling).

#### *Boosterdosis (tweede dosis) na primaire vaccinatie met JCOVDEN*

De veiligheid van een boosterdosis (tweede dosis) met JCOVDEN toegediend ongeveer 2 maanden na de primaire vaccinatie werd geëvalueerd in een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase III-studie die nog steeds gaande is (COV3009). In de analyse van de volledige set (FAS, *full analysis set*), van de 15.708 volwassenen van 18 jaar en ouder die één dosis van JCOVDEN kregen, kregen in totaal 8.646 personen een tweede dosis tijdens de dubbelblinde fase.

De veiligheid van een boosterdosis (tweede dosis) met JCOVDEN toegediend ongeveer 6 maanden na de primaire vaccinatie werd geëvalueerd in een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase II-studie (COV2008 cohort 1 N = 330).

Over het algemeen was het gevraagde bijwerkingenprofiel voor de homologe boosterdosis vergelijkbaar met dat na de eerste dosis. Er werden geen nieuwe veiligheidssignalen geïdentificeerd.

#### *Boosterdosis na primaire vaccinatie met een mRNA-COVID-19-vaccin*

Over het geheel hebben in 3 klinische studies (waarvan 2 onafhankelijke studies) ongeveer 500 volwassenen een primaire vaccinatie met 2 doses van een mRNA-COVID-19-vaccin ontvangen en een eenmalige boosterdosis JCOVDEN, minimaal 3 maanden na de primaire vaccinatie (de studies COV2008, COV-BOOST en DMID 21-0012). Er werden geen nieuwe zorgen over de veiligheid geïdentificeerd. Er werd echter na de heterologe boosterdosis een tendens tot een toename in frequentie en ernst van gevraagde lokale en systemische bijwerkingen waargenomen in vergelijking met de homologe boosterdosis JCOVDEN.

#### *Boosterdosis na primaire vaccinatie met een op adenovirusvector gebaseerd COVID-19-vaccin*

De veiligheid van een heterologe boosterdosis JCOVDEN werd geëvalueerd in de COV-BOOST-studie na primaire vaccinatie met een op adenovirusvector gebaseerd COVID-19-vaccin. Deelnemers ontvingen 2 doses Vaxzevria (N = 108), gevolgd door een boosterdosis JCOVDEN 77 dagen na de tweede dosis (mediaan; IQR: 72 - 83 dagen). Er werden geen nieuwe zorgen over de veiligheid geïdentificeerd.

#### Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen waargenomen in de primaire *gepoolde* analyse of afkomstig van postmarketing bronnen zijn vermeld volgens de systeem/orgaanklassen van MedDRA. De frequentiecategorieën zijn als volgt gedefinieerd:

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).

Binnen elke frequentiegroep zijn de bijwerkingen gepresenteerd in volgorde van afnemende ernst.

**Tabel 1: Bijwerkingen gemeld na vaccinatie met JCOVDEN**

<b>Systeem/ orgaanklasse</b>	<b>Zeer vaak (≥ 1/10)</b>	<b>Vaak (≥ 1/100, &lt; 1/10)</b>	<b>Soms (≥ 1/1.000, &lt; 1/100)</b>	<b>Zelden (≥ 1/10.000, &lt; 1/1.000)</b>	<b>Zeer zelden (&lt; 1/10.000)</b>	<b>Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)</b>
Bloed- en lymfestelsel- aandoeningen				Lymf- adenopathie		Immune trombo- cytopenie
Immuun- systeem- aandoeningen				Urticaria; over- gevoeligheid <sup>a</sup>		Anafylaxie <sup>b</sup>
Zenuwstelsel- aandoeningen	Hoofdpijn		Duizeligheid; tremor	Paresthesie; hypo-esthesie; gelaatsparalyse (waaronder aangezichtsverl aming van Bell)	Guillain- Barré- syndroom	Myelitis transversa
Evenwichts- orgaan- en oor- aandoeningen				Tinnitus		
Hart- aandoeningen						Myocarditis, pericarditis
Bloedvat- aandoeningen				Veneuze trombo-embolie	Trombose in combinatie met trombo- cytopenie	Capillair- leksyndroom; cutane kleinevaten- vasculitis
Ademhalings- stelsel-, borstkas- en mediastinum- aandoeningen			Hoesten; oro- faryngeale pijn; niezen			
Maagdarm- stelsel- aandoeningen	Nausea		Diarree; braken			
Huid- en onderhuid- aandoeningen			Rash	Hyperhidrose		
Skeletspier- stelsel- en bindweefsel- aandoeningen	Myalgie		Artralgie; spierzwakte; rugpijn; pijn in extremiteit			
Algemene aandoeningen en toedienings- plaatsstoor- nissen	Injectieplaats- pijn; vermoeidheid	Pyrexie; injectieplaats- erytheem; zwellen van injectieplaats; koude rillingen	Malaise; asthenie			

<sup>a</sup> Overgevoeligheid verwijst naar allergische reacties van de huid en onderhuids weefsel.

<sup>b</sup> Gevallen afkomstig van een open-labelstudie die nog niet is afgesloten in Zuid-Afrika.

### 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:

#### **België**

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

[www.fagg.be](http://www.fagg.be)

Afdeling Vigilantie

Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be)

E-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be)

#### **Nederland**

Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb

Website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)

en het batchnummer/lotnummer vermelden, indien beschikbaar.

## **4.9 Overdosering**

Er zijn geen gevallen van overdosering gemeld. In fase I/II-studies waarin een (tot tweemaal) hogere dosis werd toegediend, bleef men JCOVDEN goed verdragen. Gevaccineerde personen meldden echter een toename in reactogeniciteit (toegenomen injectieplaatspijn, vermoeidheid, hoofdpijn, myalgie, nausea en pyrexie).

In het geval van overdosering wordt aanbevolen de vitale functies te monitoren en eventuele symptomen te behandelen.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: COVID-19, virale vector, niet-replicerend, ATC-code: J07BN02

#### Werkingsmechanisme

JCOVDEN is een monovalent vaccin, samengesteld uit een recombinant, replicatie-incompetent, humaan adenovirus type 26 als vector, dat de code bevat voor de gehele lengte van een SARS-CoV-2-spike (S)-glycoproteïne, in een gestabiliseerde conformatie. Na toediening wordt de S-glycoproteïne van SARS-CoV-2 tijdelijk tot expressie gebracht, hetgeen zowel reacties stimuleert van neutraliserende als van andere functionele antilichamen specifiek voor de S-proteïne, evenals cellulaire immunoreacties tegen het S-antigeen, wat kan bijdragen aan bescherming tegen COVID-19.

#### Klinische werkzaamheid

*Werkzaamheid van een primaire vaccinatie met één dosis*

##### *Primaire analyse*

Een primaire analyse (*cut-off*-datum 22 januari 2021) van een multicentrische, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase III-studie (COV3001), werd uitgevoerd in de Verenigde Staten, Zuid-Afrika en landen in Latijns-Amerika, om de werkzaamheid, veiligheid en immunogeniciteit te beoordelen van een primaire vaccinatie met een eenmalige dosis van JCOVDEN voor de preventie van COVID-19 bij volwassenen van 18 jaar en ouder. Personen met een afwijkend functionerend immuunsysteem als gevolg van een klinische aandoening, mensen die in de voorgaande 6 maanden een immunosuppressieve behandeling hadden gehad en zwangere vrouwen werden van de studie uitgesloten. Deelnemers met een stabiele hiv-infectie die onder behandeling waren, werden niet



uitgesloten. Toegelaten vaccins – met uitzondering van levende vaccins – konden meer dan 14 dagen voor of meer dan 14 dagen na de vaccinatie in de studie worden toegediend. Toegelaten levende, verzwakte vaccins konden meer dan 28 dagen voor of meer dan 28 dagen na de vaccinatie in de studie worden toegediend.

In totaal werden er 44.325 personen gerandomiseerd in een verhouding van 1:1 in parallelle groepen waarvan de ene groep een intramusculaire injectie kreeg met JCOVDEN en de andere groep placebo. In totaal kregen 21.895 volwassenen JCOVDEN en 21.888 volwassenen kregen een placebo. De deelnemers werden gevolgd met een mediane follow-upduur van ongeveer 2 maanden na de vaccinatie.

De populatie in de primaire werkzaamheidsanalyse van 39.321 personen omvatte 38.059 personen die op *baseline* seronegatief waren voor SARS-CoV-2 en 1.262 personen van wie de serologische status onbekend was.

De demografische en andere kenmerken op *baseline* waren hetzelfde bij personen die JCOVDEN kregen en degenen die een placebo kregen. In de populatie voor de primaire werkzaamheidsanalyse was, onder de personen die JCOVDEN kregen, de mediane leeftijd 52,0 jaar (bereik: 18-100 jaar); 79,7% (N = 15.646) van de personen was 18 t/m 64 jaar [verder was 20,3% (N = 3.984) 65 jaar of ouder en 3,8% (N = 755) 75 jaar of ouder]; 44,3% van de personen was vrouw; 46,8% was afkomstig uit Noord-Amerika (Verenigde Staten), 40,6% was afkomstig uit Latijns-Amerika en 12,6% was afkomstig uit zuidelijk Afrika (Zuid-Afrika). In totaal hadden 7.830 (39,9%) personen op *baseline* minimaal één reeds bestaande aandoening die gepaard gingen met een verhoogd risico op progressie tot ernstige COVID-19. Bestaande aandoeningen waren onder andere: obesitas, gedefinieerd als een BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> (27,5%), hypertensie (10,3%), type 2-diabetes (7,2%), stabiele hiv-infectie of hiv-infectie die goed onder controle was (2,5%), ernstige hartziekten (2,4%) en astma (1,3%). Bij  $\leq 1\%$  van de personen waren andere comorbiditeiten aanwezig.

Gevallen van COVID-19 werden door een centraal laboratorium bevestigd op basis van een positieve uitslag van SARS-CoV-2-virus-RNA, gebruikmakend van een test op basis van een polymerasekettingreactie (PCR). Tabel 2 geeft een overzicht van de werkzaamheid van het vaccin in het algemeen en voor de belangrijkste leeftijdsgroepen.

**Tabel 2: Analyse van de werkzaamheid van het vaccin tegen COVID-19<sup>b</sup> bij SARS-CoV-2-seronegatieve volwassenen – populatie voor de primaire werkzaamheidsanalyse na een eenmalige dosis**

Subgroep	JCOVDEN N = 19.630		Placebo N = 19.691		% Werkzaam- heid van het vaccin (95%-BI) <sup>c</sup>
	Gevallen van COVID-19 (n)	Persoon- Jaren	Gevallen van COVID-19 (n)	Persoon- Jaren	
<b>14 dagen na vaccinatie</b>					
Alle proefpersonen <sup>a</sup>	116	3.116,6	348	3.096,1	66,9 (59,0; 73,4)
18 t/m 64 jaar	107	2.530,3	297	2.511,2	64,2 (55,3; 71,6)
65 jaar en ouder	9	586,3	51	584,9	82,4 (63,9; 92,4)
75 jaar en ouder	0	107,4	8	99,2	100 (45,9; 100,0)
<b>28 dagen na vaccinatie</b>					
Alle proefpersonen <sup>a</sup>	66	3.102,0	193	3.070,7	66,1 (55,0; 74,8)
18 t/m 64 jaar	60	2.518,7	170	2.490,1	65,1 (52,9; 74,5)
65 jaar en ouder	6	583,3	23	580,5	74,0

					(34,4; 91,4)
75 jaar en ouder	0	106,4	3	98,1	–

<sup>a</sup> Co-primair eindpunt zoals gedefinieerd in het protocol.

<sup>b</sup> Symptomatische COVID-19 waarvoor een positieve RT-PCR-uitslag vereist is, en minstens 1 respiratoir teken of symptoom, of 2 andere systemische tekenen of symptomen, zoals gedefinieerd in het protocol.

<sup>c</sup> Betrouwbaarheidsintervallen voor 'Alle proefpersonen' werden gecorrigeerd om te controleren op een type I-fout bij meervoudig testen. Betrouwbaarheidsintervallen voor de leeftijdsgroepen zijn weergegeven zonder correctie.

De werkzaamheid van het vaccin tegen ernstige COVID-19 is hieronder weergegeven in tabel 3.

**Tabel 3: Analyses van de werkzaamheid van het vaccin tegen ernstige COVID-19<sup>a</sup> bij SARS-CoV-2-seronegatieve volwassenen – populatie voor de primaire werkzaamheidsanalyse na een eenmalige dosis**

Subgroep	JCOVDEN N = 19.630		Placebo N = 19.691		% Werkzaam- heid van het vaccin (95%-BI) <sup>b</sup>
	Gevallen van COVID-19 (n)	Persoon- Jaren	Gevallen van COVID-19 (n)	Persoon- Jaren	
<b>14 dagen na vaccinatie</b>					
Ernstig	14	3.125,1	60	3.122,0	76,7 (54,6; 89,1)
<b>28 dagen na vaccinatie</b>					
Ernstig	5	3.106,2	34	3.082,6	85,4 (54,2; 96,9)

<sup>a</sup> De uiteindelijke vaststelling van ernstige gevallen van COVID-19 werd gedaan door een onafhankelijke beoordelingscommissie, die ook de ernst van de ziekte bepaalde op basis van de definitie in de FDA-richtlijnen.

<sup>b</sup> Betrouwbaarheidsintervallen werden gecorrigeerd om te controleren op een type I-fout bij meervoudig testen.

Van de 14 vs. 60 ernstige gevallen met een ontstaan minimaal 14 dagen na de vaccinatie in respectievelijk de JCOVDEN-groep en de placebogroep, werden er respectievelijk 2 en 6 opgenomen in het ziekenhuis. 3 personen overleden (allen in de placebogroep). De meerderheid van de overige ernstige gevallen voldeed aan enkel het criterium voor zuurstofsaturatie (SpO<sub>2</sub>) voor ernstige ziekte (≤ 93% op kamerlucht).

#### Bijgewerkte analyses

De bijgewerkte analyses van de werkzaamheid aan het eind van de dubbelblinde fase (*cut-off*-datum 9 juli 2021) werden uitgevoerd met aanvullende bevestigde gevallen van COVID-19 die optraden gedurende een geblindeerde, placebogecontroleerde *follow-up*, met een mediane *follow-up* van 4 maanden na een eenmalige dosis van het JCOVDEN.

**Tabel 4: Analyse van werkzaamheid van het vaccin tegen symptomatische<sup>a</sup> en ernstige<sup>b</sup> COVID-19<sup>a</sup> – 14 dagen en 28 dagen na een eenmalige dosis**

Eindpunt <sup>c</sup>	JCOVDEN		Placebo		% werkzaamheid van het vaccin (95%-BI)
	N = 19.577 <sup>d</sup>		N = 19.608 <sup>d</sup>		
	Gevallen van COVID-19 (n)	Persoon- jaren	Gevallen van COVID- 19 (n)	Persoon- jaren	
<b>14 dagen na vaccinatie</b>					
<i>Symptomatische COVID-19</i>	484	6.685,6	1.067	6.440,2	56,3 (51,3; 60,9)
18 t/m 64 jaar	438	5.572,0	944	5.363,6	55,3

					(49,9; 60,2)
65 jaar en ouder	46	1.113,6	123	1.076,6	63,8 (48,9; 74,8)
75 jaar en ouder	9	198,2	15	170,9	48,3 (-26,1; 80,1)
<i>Ernstige COVID-19</i>	56	6.774,6	205	6.625,2	73,3 (63,9; 80,5)
18 t/m 64 jaar	46	5.653,8	175	5.531,4	74,3 (64,2; 81,8)
65 jaar en ouder	10	1.120,8	30	1.093,8	67,5 (31,6; 85,8)
75 jaar en ouder	2	199,4	6	172,4	71,2 (-61,2; 97,2)
<b>28 dagen na vaccinatie</b>					
<i>Symptomatische COVID-19</i>	433	6.658,4	883	6.400,4	52,9 (47,1; 58,1)
18 t/m 64 jaar	393	5.549,9	790	5.330,5	52,2 (46,0; 57,8)
65 jaar en ouder	40	1.108,5	93	1.069,9	58,5 (39,3; 72,1)
75 jaar en ouder	9	196,0	10	169,3	22,3 (-112,8; 72,1)
<i>Ernstige COVID-19</i>	46	6.733,8	176	6.542,1	74,6 (64,7; 82,1)
18 t/m 64 jaar	38	5.619,2	150	5.460,5	75,4 (64,7; 83,2)
65 jaar en ouder	8	1.114,6	26	1.081,6	70,1 (32,1; 88,3)
75 jaar en ouder	2	197,2	5	170,1	65,5 (-110,7; 96,7)

<sup>a</sup> Symptomatische COVID-19 waarvoor een positieve RT-PCR-uitslag vereist is, en minstens 1 respiratoir teken of symptoom, of 2 andere systemische tekenen of symptomen, zoals gedefinieerd in het protocol.

<sup>b</sup> De uiteindelijke vaststelling van ernstige gevallen van COVID-19 werd gedaan door een onafhankelijke beoordelingscommissie, die ook de ernst van de ziekte bepaalde op basis van de definitie in de FDA-richtlijnen.

<sup>c</sup> Co-primair eindpunt zoals gedefinieerd in het protocol.

<sup>d</sup> Per-protocol werkzaamheidspopulatie.

Na 14 dagen na vaccinatie, werden 18 vs. 74 gevallen van moleculair bevestigd COVID-19 in het ziekenhuis opgenomen, respectievelijk in de JCOVDEN-groep vs. de placebogroep, wat resulteert in 76,1% (aangepast 95%-BI: 56,9; 87,7) werkzaamheid van het vaccin. In totaal vereisten 5 gevallen in de JCOVDEN-groep vs. 17 gevallen in de placebogroep opname op een afdeling intensive care (IC) en 4 vs. 8 gevallen in respectievelijk de JCOVDEN-groep vs. de placebogroep hadden mechanische beademing nodig.

De werkzaamheid van het vaccin tegen asymptomatische infecties ten minste 28 dagen na vaccinatie was 28,9% (95%-BI: 20,0; 36,8) en tegen alle SARS-CoV-2-infecties was dit 41,7% (95%-BI: 36,3; 46,7).

Subgroepanalyses van het primaire werkzaamheidseindpunt lieten gelijke puntschattingen voor de werkzaamheid zien voor mannelijke en vrouwelijke deelnemers, evenals voor deelnemers met en zonder medische comorbiditeit geassocieerd met een hoog risico op ernstige COVID-19.

Een samenvatting van de werkzaamheid van het vaccin per stamvariant is terug te vinden in onderstaande tabel 5:

**Tabel 5: Samenvatting van de werkzaamheid van het vaccin tegen symptomatische<sup>a</sup> en ernstige<sup>b</sup> COVID-19 per stamvariant na een eenmalige dosis**

Variant	Begin	Ernst	
		Symptomatische COVID-19 % werkzaamheid van het vaccin (95%-BI)	Ernstige COVID-19 % werkzaamheid van het vaccin (95%-BI)
Referentie	Minimaal 14 dagen na vaccinatie	67,5% (56,1; 76,2)	88,5% (67,7; 97,0)
	Minimaal 28 dagen na vaccinatie	58,9% (43,4; 70,5)	89,6% (66,3; 98,0)
Alfa (B.1.1.7)	Minimaal 14 dagen na vaccinatie	70,1% (35,1; 87,6)	51,1% (-241,2; 95,6)
	Minimaal 28 dagen na vaccinatie	70,2% (35,3; 87,6)	51,4% (-239,0; 95,6)
Beta (B.1.351)	Minimaal 14 dagen na vaccinatie	38,1% (4,2; 60,4)	70,2% (28,4; 89,2)
	Minimaal 28 dagen na vaccinatie	51,9% (19,1; 72,2)	78,4% (34,5; 94,7)
Gamma (P.1/P.1.x/P.1.x.x)	Minimaal 14 dagen na vaccinatie	37,2% (15,2; 53,7)	62,4% (19,4; 83,8)
	Minimaal 28 dagen na vaccinatie	37,3% (15,4; 53,8)	62,6% (19,9; 83,9)
Zeta (P.2)	Minimaal 14 dagen na vaccinatie	64,6% (47,7; 76,6)	91,1% (38,8; 99,8)
	Minimaal 28 dagen na vaccinatie	64,0% (43,2; 77,7)	87,9% (9,4; 99,7)
Mu (B.1.621/B.1.621.1)	Minimaal 14 dagen na vaccinatie	31,9% (-3,3; 55,5)	80,4% (41,6; 95,1)
	Minimaal 28 dagen na vaccinatie	32,0% (-3,1; 55,6)	80,6% (42,0; 95,2)
Lambda (C.37/C.37.1)	Minimaal 14 dagen na vaccinatie	11,2% (-34,6; 41,6)	60,9% (-35,6; 91,0)
	Minimaal 28 dagen na vaccinatie	11,4% (-34,3; 41,7)	61,1% (-34,7; 91,1)
Delta (B.1.617.2/AY.x)	Minimaal 14 dagen na vaccinatie	3,7% (-145,0; 62,1)	NE* NE*
	Minimaal 28 dagen na vaccinatie	3,9% (-144,5; 62,2)	NE* NE*
Ander	Minimaal 14 dagen na vaccinatie	73,0% (65,4; 79,2)	81,4% (59,8; 92,5)
	Minimaal 28 dagen na vaccinatie	69,0% (59,3; 76,6)	75,7% (46,2; 90,3)

<sup>a</sup> Symptomatische COVID-19 waarvoor een positieve RT-PCR-uitslag vereist is, en minstens 1 respiratoir teken of symptoom, of 2 andere systemische tekenen of symptomen, zoals gedefinieerd in het protocol.

<sup>b</sup> De uiteindelijke vaststelling van ernstige gevallen van COVID-19 werd gedaan door een onafhankelijke beoordelingscommissie, die ook de ernst van de ziekte bepaalde op basis van de definitie in de FDA-richtlijnen.

\* Indien voor een eindpunt minder dan 6 gevallen worden waargenomen, wordt de werkzaamheid van het vaccin niet weergegeven. NE = niet te schatten (*not estimable*).

#### *Werkzaamheid van twee doses van JCOVDEN toegediend met een tussentijd van 2 maanden*

Een definitieve analyse (*cut-off*-datum 25 juni 2021) van een multicentrische, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase III-studie (COV3009) werd uitgevoerd in Noord- en Latijns-Amerika, Afrika, Europa en Azië, om de werkzaamheid, veiligheid en immunogeniciteit te beoordelen van twee doses van JCOVDEN toegediend met een tussentijd van 56 dagen. Personen met een afwijkend functionerend immuunsysteem als gevolg van een klinische aandoening, personen die in de

voorgaande 6 maanden een immunosuppressieve behandeling hadden gehad en zwangere vrouwen werden van de studie uitgesloten. Deelnemers met een stabiele hiv-infectie die onder behandeling waren, werden niet uitgesloten. Toegelaten vaccins – met uitzondering van levende vaccins – konden meer dan 14 dagen voor of meer dan 14 dagen na de vaccinatie in de studie worden toegediend. Toegelaten levende, verzwakte vaccins konden meer dan 28 dagen voor of meer dan 28 dagen na de vaccinatie in de studie worden toegediend.

In totaal werden 31.300 personen gerandomiseerd in de dubbelblinde fase van de studie. In totaal werden 14.492 (46,3%) personen opgenomen in de per-protocol-werkzaamheidspopulatie (7.484 personen kregen JCOVDEN en 7.008 personen kregen een placebo). De deelnemers werden gevolgd gedurende een mediaan van 36 dagen (bereik: 0-172 dagen) na vaccinatie.

De demografische en andere kenmerken op *baseline* waren vergelijkbaar bij personen die ten minste twee doses van JCOVDEN kregen en degenen die een placebo kregen. In de populatie voor de primaire werkzaamheidsanalyse was, onder de personen die twee doses van JCOVDEN kregen, de mediane leeftijd 50,0 jaar (bereik: 18-99 jaar); 87,0% (N = 6.512) van de personen was 18 t/m 64 jaar [verder was 13,0% (N = 972) 65 jaar of ouder en 1,9% (N = 144) 75 jaar of ouder]; 45,4% van de personen was vrouw; 37,5% was afkomstig uit Noord-Amerika (Verenigde Staten), 51,0% was afkomstig uit Europa (Verenigd Koninkrijk inbegrepen), 5,4% was afkomstig uit Zuid-Afrika, 1,9% was afkomstig uit de Filipijnen en 4,2% was afkomstig uit Latijns-Amerika. In totaal hadden 2.747 (36,7%) personen op *baseline* minimaal één reeds bestaande aandoening die geassocieerd wordt met een verhoogd risico op progressie tot ernstige COVID-19. Bestaande aandoeningen waren onder andere: obesitas, gedefinieerd als een BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> (24,6%), hypertensie (8,9%), slaapapneu (6,7%), diabetes type 2 (5,2%), ernstige hartziekten (3,6%), astma (1,7%) en stabiele hiv-infectie of hiv-infectie die goed onder controle was (1,3%). Bij  $\leq 1\%$  van de personen waren andere comorbiditeiten aanwezig.

De werkzaamheid van het vaccin tegen symptomatische COVID-19 en ernstige COVID-19 is weergegeven in onderstaande tabel 6:

**Tabel 6: Analyse van de werkzaamheid van het vaccin tegen symptomatische<sup>a</sup> en ernstige<sup>b</sup> COVID-19 – 14 dagen na booster-dosis (tweede dosis)**

Eindpunt	JCOVDEN N = 7.484 <sup>c</sup>		Placebo N = 7.008 <sup>c</sup>		% werkzaamheid van het vaccin (95%-BI) <sup>d</sup>
	Gevallen van COVID-19 (n)	Persoon- jaren	Gevallen van COVID- 19 (n)	Persoon- jaren	
Symptomatische COVID-19	14	1.730,0	52	1.595,0	75,2 (54,6; 87,3)
Ernstige COVID-19	0	1.730,7	8 <sup>e</sup>	1.598,9	100 (32,6; 100,0)

<sup>a</sup> Symptomatische COVID-19 waarvoor een positieve RT-PCR-uitslag vereist is, en minstens 1 respiratoir teken of symptoom, of 2 andere systemische tekenen of symptomen, zoals gedefinieerd in het protocol.

<sup>b</sup> De uiteindelijke vaststelling van ernstige gevallen van COVID-19 werd gedaan door een onafhankelijke beoordelingscommissie, die ook de ernst van de ziekte bepaalde op basis van de definitie in de FDA-richtlijnen.

<sup>c</sup> Per-protocol werkzaamheidspopulatie.

<sup>d</sup> Betrouwbaarheidsintervallen werden gecorrigeerd om te controleren op een type I-fout bij meervoudig testen.

<sup>e</sup> Van de 8 deelnemers met ernstige ziekte, werd er 1 opgenomen op een afdeling intensive care.

Resultaten van de definitieve analyse van varianten waarvan voldoende gevallen beschikbaar waren voor betekenisvolle interpretaties (Alfa [B.1.1.7]) en Mu [B.1.621/B.1.621.1]) laten zien dat, na de eerste dosis van JCOVDEN, de werkzaamheid tegen deze twee varianten 14 dagen na dosis 1 (dag 15-dag 56) respectievelijk 73,8% [95%-BI: 49,7; 87,4] en 38,6% [95%-BI: -43,9; 75,1] was. Na de tweede dosis ( $\geq 71$  dagen) was de werkzaamheid tegen Alfa en Mu respectievelijk 83,7% [95%-BI: 43,8; 97,0] en 53,9% [95%-BI: -48,0; 87,6]. Er waren slechts 7 Delta-gevallen (respectievelijk 4 en 3 Delta-gevallen in de JCOVDEN-groep en de placebogroep). Er waren geen gevallen van de

referentiestam, noch in de JCOVDEN-groep, noch in de placebogroep bij de *follow-up* 14 dagen na de boosterdosering ( $\geq 71$  dagen).

De werkzaamheid van het vaccin tegen asymptomatische infecties ten minste 14 dagen na tweede vaccinatie was 34,2% (95%-BI: -6,4; 59,8).

#### *Immunogeniciteit van een boosterdosering (tweede dosis) na primaire vaccinatie met JCOVDEN*

Er moet worden opgemerkt dat er geen vastgesteld immuuncorrelaat van bescherming is. In een fase II-studie (COV2001) kregen personen van 18 t/m 55 jaar en van 65 jaar en ouder een boosterdosering van het JCOVDEN ongeveer 2 maanden na de primaire vaccinatie. Immunogeniciteit werd beoordeeld door het meten van neutraliserende antilichamen tegen de SARS-CoV-2 Victoria/1/2020-stam met behulp van een gekwalificeerde *wild-type* virusneutralisatietest (wtVNA). Gegevens over immunogeniciteit zijn beschikbaar van 39 personen, van wie er 15 een leeftijd hadden van 65 jaar of ouder, en zijn samengevat in tabel 7.

**Tabel 7: SARS-CoV-2-neutralisatie *wild-type* VNA-VICTORIA/1/2020\* (IC50), Studie COV2001 Groep 1, per-protocol immunogeniciteits-set\*\***

	Baseline (dag 1)	28 dagen na primaire vaccinatie (dag 29)	Voor de boosterdosering (dag 57)	14 dagen na boosterdosering (dag 71)	28 dagen na boosterdosering (dag 85)
N	38	39	39	39	38
Geometrisch gemiddelde titer (95%-BI)	< LLOQ (< LLOQ, < LLOQ)	260 (196; 346)	212 (142; 314)	514 (357; 740)	424 (301; 597)
Toenamefactor van het geometrisch gemiddelde (95%- BI) t.o.v. voor de booster	n/a	n/a	n/a	2,3 (1,7; 3,0)	1,8 (1,4; 2,4)

LLOQ = *lower limit of quantification* (ondergrens voor kwantificatie).

\* De Victoria/1/2020-stam wordt beschouwd als referentiestam

\*\* PPI-set: De per-protocol immunogeniciteitspopulatie omvat alle gerandomiseerde en gevaccineerde personen van wie er gegevens over immunogeniciteit beschikbaar zijn, met uitzondering van personen met grote afwijkingen van het protocol waarvan wordt verwacht dat ze invloed hebben op de immunogeniciteitsuitkomsten. Daarnaast werden monsters verkregen na gemiste vaccinaties of van personen met natuurlijke SARS-CoV-2-infectie optredend na *screening* (indien van toepassing) uitgesloten van de analyse.

Toename in neutraliserende (wtVNA) en S-bindende antilichamen (*enzyme-linked immunosorbent assay*) tegen de SARS-CoV-2-referentiestam werd ook waargenomen in studies COV1001, COV1002 en COV2001 bij een beperkt aantal deelnemers aan de studie na een booster die werd toegediend na 2, 3 en 6 maanden, in vergelijking met de waarden vóór de booster. In het algemeen varieerde de toename van de geometrisch gemiddelde titers (GMT's) vóór de booster tot 1 maand na de booster van 1,5- tot 4,4-maal voor neutraliserende antilichamen, en van 2,5-tot 5,8-maal voor bindende antilichamen. Een tweevoudige daling van de antilichaamniveaus werd waargenomen 4 maanden na de boosterdosering na 2 maanden, vergeleken met 1 maand na de boosterdosering na 2 maanden. De antilichaamniveaus waren nog steeds hoger dan de antilichaamniveaus na een eenmalige dosis op een vergelijkbaar tijdstip. Deze gegevens ondersteunen de toediening van een boosterdosering indien toegediend met een tussentijd van 2 maanden of langer na de primaire vaccinatie.

#### *Immunogeniciteit van een boosterdosering na primaire vaccinatie met een mRNA-COVID-19-vaccin*

De COV-BOOST-studie is een multicentrische, gerandomiseerde, door de onderzoeker geïnitieerde fase II-studie (NCT73765130), uitgevoerd in het Verenigd Koninkrijk, ter evaluatie van een boostervaccinatie tegen COVID-19. De deelnemers waren volwassenen met een leeftijd van 30 jaar of ouder. Een cohort deelnemers ontving twee doses Comirnaty (N = 89), gevolgd door een boosterdosering JCOVDEN. Het mediane interval (IQR) tussen de tweede en de boosterdosering was

106 (91 - 144) dagen. JCOVDEN versterkte de bindende (N = 88), pseudovirus-neutraliserende (N = 77) en *wild-type*-neutraliserende (N = 21) antilichaamrespons tegen de referentiestam, zoals waargenomen op dag 28. Op dag 84 na de booster waren de GMT's nog steeds hoger vergeleken met de waarden vóór de booster. Verder versterkte JCOVDEN de pseudovirus-neutraliserende antilichaamrespons tegen de Delta-variant, beoordeeld op dag 28 (N = 89).

In DMID 21-0012, een onafhankelijke open-label klinische fase I/II-studie (NCT04889209) uitgevoerd in de Verenigde Staten, werd een heterologe boosterdosering van JCOVDEN onderzocht. Wegens de beperkte steekproefgrootte zijn de waargenomen verschillen alleen beschrijvend. Een boosterdosering JCOVDEN werd toegediend aan volwassenen die minstens 12 weken voor inclusie een primaire vaccinatie hadden afgerond met Spikevax (serie met 2 doses) of Comirnaty (serie met 2 doses) (gemiddelde interval [bereik] 20 [13 - 26] en 21 [12 - 41] weken voor respectievelijk Spikevax en Comirnaty) en die geen voorgeschiedenis van SARS-CoV-2-infectie meldden. JCOVDEN versterkte de bindende en pseudovirus-neutraliserende antilichaamrespons tegen de referentiestam en de Delta-variant bij personen *geprimed* met Spikevax (serie met 2 doses) (N = 49) of Comirnaty (serie met 2 doses) (N = 50), zoals waargenomen op dag 15 na de booster. JCOVDEN versterkte de pseudovirus-neutraliserende antilichaamrespons tegen de omikron BA.1-variant bij personen *geprimed* met Comirnaty (serie met 2 doses) (N = 50), zoals waargenomen op dag 29.

#### *Immunogeniciteit van een boosterdosering na primaire vaccinatie met een op adenovirusvector gebaseerd COVID-19-vaccin*

In de COV-BOOST-studie (zie studieopzet hierboven) werd ook een boosterdosering JCOVDEN geëvalueerd bij deelnemers die 2 doses Vaxzevria hadden gekregen (N = 101). Het mediane interval (IQR) tussen de tweede dosis en de boosterdosering was 77 (72 - 83) dagen. JCOVDEN versterkte de bindende (N = 94), pseudovirus-neutraliserende (N = 94) en *wild type* neutraliserende antilichaamrespons (N = 21) tegen de referentiestam. Op dag 84 na de booster waren GMT's nog steeds hoger dan de waarden vóór de booster. Verder versterkte JCOVDEN de pseudovirus-neutraliserende antilichaamrespons tegen de Delta-variant bij beoordeling op dag 28 (N = 90).

Beschrijvende gegevens uit de COV-BOOST-studie en de DMID 21-0012-studie wijzen erop dat boosten met JCOVDEN na primaire vaccinatie met een op adenovirusvector gebaseerd vaccin een zwakkere antilichaamrespons induceert dan een heterologe booster met een toegelaten mRNA-vaccin na primaire vaccinatie met een op adenovirusvector gebaseerd vaccin. De studies geven ook aanwijzingen dat de titers van neutraliserende antilichamen die worden bereikt na een primaire vaccinatie met een mRNA-vaccin op 1 maand na de booster met JCOVDEN vergelijkbaar zijn met die na een homologe booster met een mRNA-vaccin.

#### Ouderen

JCOVDEN werd beoordeeld bij personen van 18 jaar en ouder. De werkzaamheid van JCOVDEN was vergelijkbaar tussen oudere ( $\geq 65$  jaar) en jongere personen (18-64 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 JCOVDEN in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten ter preventie van COVID-19 (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

## **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 verdraagbaarheid en reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

#### Genotoxiciteit en carcinogeniciteit

Er is geen onderzoek gedaan naar het genotoxische of carcinogene effect van JCOVDEN. Van de bestanddelen van het vaccin wordt niet verwacht dat ze genotoxisch of carcinogeen kunnen zijn.

#### Reproductietoxiciteit en vruchtbaarheid

De reproductietoxiciteit en vruchtbaarheid bij vrouwen werden beoordeeld in een gecombineerde studie naar de embryo-foetale en pre- en postnatale ontwikkeling bij konijnen. In deze studie werd een eerste vaccinatie met JCOVDEN 7 dagen voor het paren intramusculair toegediend aan vrouwelijke konijnen, in een dosis die overeenkomt met een dosis die 2-maal zo hoog is als de aanbevolen dosis bij de mens, gevolgd door 2 vaccinaties in dezelfde dosering tijdens de draagtijd (namelijk op dag 6 en dag 20 van de draagtijd). Er waren geen aan het vaccin gerelateerde effecten op de vrouwelijke vruchtbaarheid, de zwangerschap, de embryo-foetale ontwikkeling of op de ontwikkeling van het nageslacht. Zowel de moederdieren als hun foetussen en nageslacht vertoonden antilichaamtiteren specifiek voor de S-proteïne van SARS-CoV-2, hetgeen aangeeft dat antilichamen van de moeder tijdens de draagtijd werden overgedragen op de foetussen. Er zijn geen gegevens met JCOVDEN beschikbaar over de uitscheiding van vaccin in moedermelk.

Daarnaast bracht een conventionele toxiciteitsstudie (met herhaalde dosering) met JCOVDEN bij konijnen geen enkel effect op de mannelijke geslachtsorganen aan het licht dat de vruchtbaarheid van de man zou kunnen beperken.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

#### Verpakking van 10 injectieflacons

2-hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrine (HBCD)  
Citroenzuur-monohydraat  
Ethanol  
Zoutzuur (voor pH-aanpassing)  
Polysorbaat 80  
Natriumchloride  
Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)  
Trinatriumcitraat-dihydraat  
Water voor injecties

#### Verpakking van 20 injectieflacons

2-hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrine (HBCD)  
Citroenzuur-monohydraat  
Ethanol  
Zoutzuur (voor pH-aanpassing)  
Polysorbaat 80  
Natriumchloride  
Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)  
Water voor injecties



## 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

## 6.3 Houdbaarheid

### Ongeopende injectieflacon

2 jaar indien bewaard bij -25°C tot -15°C.

Nadat het uit de vriezer is gehaald, kan het ongeopende vaccin gekoeld worden bewaard bij 2°C tot 8°C, beschermd tegen licht, gedurende één enkele periode van maximaal 11 maanden, waarbij de gedrukte houdbaarheidsdatum (EXP) niet mag worden overschreden.

Als het eenmaal is ontdooid, mag het vaccin niet opnieuw worden ingevroren.

Voor de speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren, zie rubriek 6.4.

### Geopende injectieflacon (na het eerste aanprikken van de injectieflacon)

Chemische en fysische stabiliteit, inclusief tijdens transport, van het vaccin tijdens gebruik is aangetoond gedurende 6 uur bij 2°C tot 25°C. Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product bij voorkeur onmiddellijk na het eerste aanprikken van de injectieflacon te worden gebruikt. Het product kan echter gedurende maximaal 6 uur worden bewaard bij 2°C tot 8°C of maximaal 3 uur bij kamertemperatuur (maximaal 25°C) na het eerste aanprikken van de injectieflacon. Na deze periodes zijn de bewaartijden en -omstandigheden tijdens het gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

## 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de vriezer en bevroren transporteren bij -25°C tot -15°C. De houdbaarheidsdatum voor opslag bij -25°C tot -15°C is afgedrukt op de injectieflacon en op de doos na EXP.

Bij opslag in bevroren toestand bij -25°C tot -15°C kan het vaccin ofwel worden ontdooid bij 2°C tot 8°C ofwel bij kamertemperatuur:

- bij 2°C tot 8°C: voor een doos met 10 of 20 injectieflacons duurt het ontdooien ongeveer 13 uur; voor een afzonderlijke injectieflacon duurt het ontdooien ongeveer 2 uur.
- bij kamertemperatuur (maximaal 25°C): voor een doos met 10 of 20 injectieflacons duurt het ontdooien ongeveer 4 uur; voor een afzonderlijke injectieflacon duurt het ontdooien ongeveer 1 uur.

Het vaccin kan ook worden bewaard in een koelkast of worden getransporteerd bij 2°C tot 8°C gedurende één enkele periode van maximaal 11 maanden, waarbij de oorspronkelijke houdbaarheidsdatum (EXP) niet mag worden overschreden. Nadat het product is overgebracht naar opslag bij 2°C tot 8°C moet de aangepaste houdbaarheidsdatum op de doos worden genoteerd en moet het vaccin voor de nieuwe houdbaarheidsdatum worden gebruikt of weggegooid. De oorspronkelijke houdbaarheidsdatum moet worden doorgestreept. Het vaccin kan ook worden vervoerd bij 2°C tot 8°C, zolang de juiste bewaarcondities (temperatuur, tijd) worden toegepast.

Als het eenmaal is ontdooid, kan het vaccin niet opnieuw worden ingevroren.

Bewaar de injectieflacons in de oorspronkelijke doos ter bescherming tegen licht.

Ongeopend JCOVDEN is gedurende in totaal 12 uur stabiel bij 9°C tot 25°C. Dit is geen aanbevolen bewaar- of transportconditie, maar het kan als leidraad dienen bij beslissingen voor gebruik in het geval van tijdelijke temperatuurschommelingen tijdens de bewaarperiode van 11 maanden bij 2°C tot 8°C.

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

## 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

2,5 ml suspensie in een injectieflacon met meerdere doses (type I-glas) met een rubberen stop (chloorbutyl met een oppervlaktecoating van fluorpolymeer), aluminium krimpverzegeling en een blauwe plastic dop. Elke injectieflacon bevat 5 doses van 0,5 ml.

Verpakkingsgrootten van 10 of 20 injectieflacons met meerdere doses.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

### Gebruiksaanwijzingen en toediening

Dit vaccin moet worden gehanteerd door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg gebruikmakend van een aseptische techniek om de steriliteit van elke dosis te waarborgen.

- Het vaccin is na ontdooien klaar voor gebruik.
- Het vaccin kan worden geleverd in bevroren toestand bij  $-25^{\circ}\text{C}$  tot  $-15^{\circ}\text{C}$  of ontdooid bij  $2^{\circ}\text{C}$  tot  $8^{\circ}\text{C}$ .
- Vaccin na ontdooien niet opnieuw invriezen.
- Bewaar de injectieflacons in de oorspronkelijke doos ter bescherming tegen licht en om de houdbaarheidsdatum voor de verschillende bewaarcondities te noteren, indien van toepassing.

### a. Bewaren na ontvangst van het vaccin

**ALS U UW VACCIN ONTVANGT IN BEVROREN TOESTAND BIJ  $-25^{\circ}\text{C}$  tot  $-15^{\circ}\text{C}$ , kunt u het:**



OF



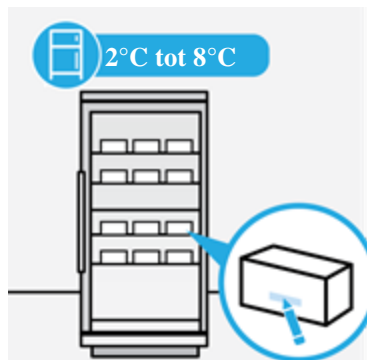
#### **Bewaren in een vriezer**

- Het vaccin kan bevroren worden bewaard en vervoerd bij  $-25^{\circ}\text{C}$  tot  $-15^{\circ}\text{C}$ .
- De houdbaarheidsdatum voor bewaren is op de injectieflacon en op de doos afgedrukt na EXP (zie rubriek 6.4).

#### **Bewaren in een koelkast**

- Het vaccin kan ook worden bewaard en vervoerd bij  $2^{\circ}\text{C}$  tot  $8^{\circ}\text{C}$  gedurende één enkele periode van **maximaal 11 maanden**, waarbij de oorspronkelijke houdbaarheidsdatum (EXP) niet mag worden overschreden.
- Nadat het product **in een koelkast** is geplaatst bij  $2^{\circ}\text{C}$  tot  $8^{\circ}\text{C}$ , moet de aangepaste houdbaarheidsdatum op de doos worden genoteerd en moet het vaccin vóór de aangepaste houdbaarheidsdatum worden gebruikt of weggegooid. **De oorspronkelijke houdbaarheidsdatum moet worden doorgestreept** (zie rubriek 6.4).

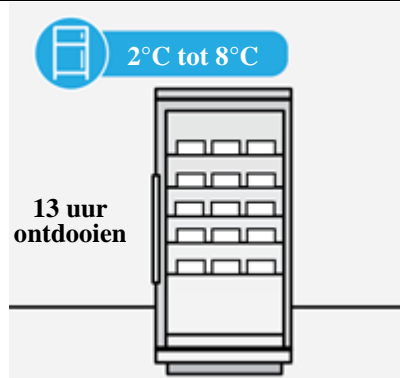
**ALS U UW VACCIN ONTVANGT IN ONTDOOIDE TOESTAND BIJ 2°C tot 8°C moet u het in de koelkast bewaren:**



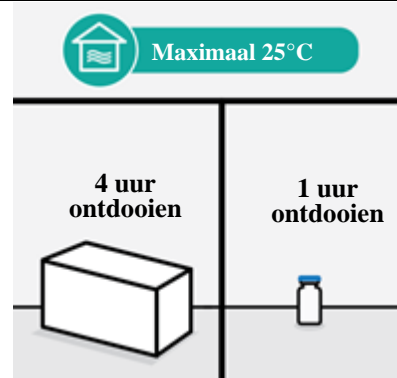
**!** Niet opnieuw invriezen als het product bij ontvangst al is ontdooid bij 2°C tot 8°C.

**N.B.:** Als het vaccin gekoeld wordt ontvangen bij 2°C tot 8°C, controleer dan bij ontvangst of de houdbaarheidsdatum door de plaatselijke leverancier is aangepast. Als u geen nieuwe houdbaarheidsdatum kunt vinden, neem dan contact op met de plaatselijke leverancier om de houdbaarheidsdatum in de koelkast te bevestigen. Noteer de **nieuwe houdbaarheidsdatum** op de doos voordat het vaccin in de koelkast wordt geplaatst. **De oorspronkelijke houdbaarheidsdatum moet worden doorgestreept** (zie rubriek 6.4).

**b. Bij bewaren in de vriezer moet(en) de injectieflacon(s) voor het toedienen ontdooid worden, ofwel in de koelkast, ofwel bij kamertemperatuur**



OF



#### Ontdooien in de koelkast


- Na bewaren in de vriezer bij -25°C tot -15°C duurt het ontdooien bij 2°C tot 8°C voor een doos met 10 of 20 injectieflacons ongeveer 13 uur; voor afzonderlijke injectieflacons is dat ongeveer 2 uur.
- Als het vaccin niet onmiddellijk wordt gebruikt, raadpleeg dan de instructies in de rubriek 'Bewaren in een koelkast'.
- De injectieflacon moet worden bewaard in de oorspronkelijke doos ter bescherming tegen licht en om de houdbaarheidsdatum voor de verschillende bewaarcondities op te schrijven, indien van toepassing.

**!** Na ontdooien niet opnieuw invriezen.

#### Ontdooien bij kamertemperatuur

- Na bewaren in de vriezer bij -25°C tot -15°C, moet een doos met 10 of 20 injectieflacons of een afzonderlijke injectieflacon worden ontdooid bij kamertemperatuur van maximaal 25°C.
- Voor een doos met 10 of 20 injectieflacons duurt het ontdooien ongeveer 4 uur.
- Voor een afzonderlijke injectieflacon duurt het ontdooien ongeveer 1 uur.
- Het vaccin is stabiel gedurende in totaal 12 uur bij 9°C tot 25°C. Het is geen aanbevolen bewaar- of vervoerconditie, maar kan als leidraad dienen bij beslissingen voor gebruik in geval van tijdelijke temperatuurschommelingen.

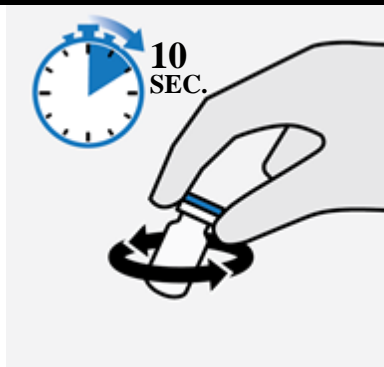
- Als het vaccin niet onmiddellijk wordt gebruikt, raadpleeg dan de instructies in de rubriek 'Bewaren in een koelkast'.

 Na ontdooien **niet** opnieuw invriezen.

### c. Injectieflacon en vaccin inspecteren

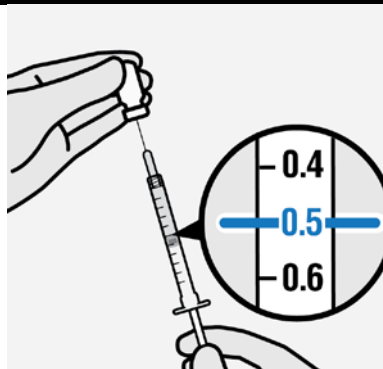
- JCOVDEN is een kleurloze tot lichtgele, heldere tot zeer opalescente suspensie (pH = 6-6,4).
- Het vaccin moet voor toediening visueel worden geïnspecteerd op vreemde deeltjes en verkleuring.
- De injectieflacon moet voor toediening visueel worden geïnspecteerd op barstjes of andere afwijkingen zoals aanwijzingen voor geknoei. Is een van deze kenmerken aanwezig, dien het vaccin dan niet toe.

### d. Vaccin klaarmaken en toedienen




#### Draai de injectieflacon zachtjes rond

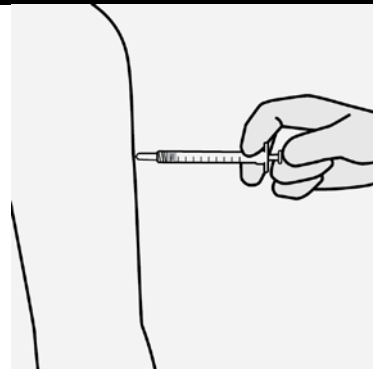
- **Draai** – alvorens een dosis van het vaccin toe te dienen – de injectieflacon zachtjes **10 seconden rond. Houd de injectieflacon daarbij rechtop.**
- **Niet** schudden



#### Trek 0,5 ml op

- Trek met een steriele naald en een steriele injectiespuit een eenmalige dosis van **0,5 ml** op uit de injectieflacon met meerdere doses (zie rubriek 4.2).

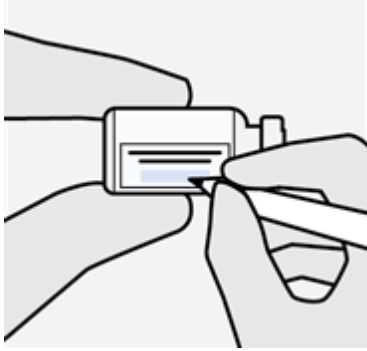
 **Uit de injectieflacon met meerdere doses kunnen maximaal 5 doses worden opgetrokken.** Gooi weg wat er eventueel aan vaccin in de injectieflacon achterblijft nadat er 5 doses zijn opgetrokken.



#### Injecteer 0,5 ml

- **Uitsluitend** toedienen door middel van een **intramusculaire injectie** in de deltapier van de bovenarm (zie rubriek 4.2).

### e. Bewaren na eerste aanprikken




OF



#### Noteer datum en tijdstip waarop de injectieflacon moet worden weggegooid

- Noteer op het etiket van elke injectieflacon na het eerste aanprikken van de injectieflacon de datum en het tijdstip waarop de injectieflacon moet worden weggegooid.

 Bij voorkeur onmiddellijk na eerste aanprikken gebruiken.

- Na het eerste aanprikken van de injectieflacon kan het vaccin bij **2°C tot 8°C maximaal 6 uur** worden bewaard.
- Gooi het vaccin weg als het niet binnen deze tijd is gebruikt.

- Na het eerste aanprikken van de injectieflacon kan het vaccin bij **kamertemperatuur (maximaal 25°C)** één periode van **maximaal 3 uur** worden bewaard. (zie rubriek 6.3).
- Gooi het vaccin weg als het niet binnen deze tijd is gebruikt.

### f. Verwijderen

Al het ongebruikte vaccin of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften voor farmaceutisch afval. Plaatsen waar mogelijk gemorst is, moeten worden gedesinfecteerd gebruikmakend van middelen met virusdodende activiteit tegen adenovirussen.

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

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
België

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

EU/1/20/1525/001  
EU/1/20/1525/002

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 11 maart 2021  
Datum van laatste verlenging: 3 januari 2022

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

21/03/2024

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