▼Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

JCOVDEN stungulyf, dreifa
COVID-19 bóluefni (Ad26.COV2-S [raðbrigði])

2. INNIHALDSLÝSING

Fjölskammta hettuglas sem inniheldur 5 skammta sem hver er 0,5 ml.

Einn skammtur (0,5 ml) inniheldur:
Adenóveirutegund 26 sem tjáir SARS-CoV-2 gadda glýkópróteinið* (Ad26.COV2-S), ekki færri en 8,92 $\log_{10}$ smiteiningar (Inf.U).
* Framleitt í PER.C6 TetR frumulínu og með raðbrigða DNA erfðatækni.

Lyfið inniheldur erfðabreyttar lífverur.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver skammtur (0,5 ml) inniheldur u.þ.b. 2 mg af etanóli.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, dreifa (stungulyf).

Litlaus eða aðeins gulleit, tær til mikið ópallýsandi dreifa (pH 6-6,4).

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

JCOVDEN er ætlað til virkrar bólusetningar til þess að koma í veg fyrir COVID-19 af völdum SARS-CoV-2 hjá einstaklingum 18 ára og eldri.

Notkun þessa bóluefnis á að vera samkvæmt opinberum leiðbeiningum.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Einstaklingar 18 ára og eldri

Grunnbólusetning

JCOVDEN er gefið sem stakur 0,5 ml skammtur eingöngu með inndælingu í vöðva.

Örvunarskammtur

Gefa má JCOVDEN 0,5 ml örvunarskammt (seinni skammt) í vöðva minnst 2 mánuðum eftir grunnbólusetningu hjá einstaklingum 18 ára og eldri (sjá einnig kafla 4.4, 4.8 og 5.1).

Gefa má einstaklingum 18 ára og eldri JCOVDEN örvunarskammt (0,5 ml) sem ósamstæðan (heterologous) örvunarskammt eftir fulla grunnbólusetningu með mRNA COVID-19 bóluefni eða adenóveiruferju COVID-19 bóluefni. Tíminn sem á að líða áður en ósamstæði örvunarskammturinn er gefinn er sá sami og fyrir örvunarskammt af bóluefni sem notað var við grunnbólusetningu (sjá einnig kafla 4.4, 4.8 og 5.1).

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun JCOVDEN hjá börnum og unglingum (yngri en 18 ára). Engar upplýsingar liggja fyrir.

Aldraðir

Ekki þarf að aðlaga skammta hjá eldri einstaklingum ≥65 ára. Sjá einnig kafla 4.8 og 5.1.

Lyfjagjöf

JCOVDEN á eingöngu að gefa með inndælingu í vöðva, helst í axlarvöðva í upphandlegg.

Bóluefnið má ekki gefa með inndælingu í æð, bláæð, undir húð eða í húð.

Bóluefninu má ekki blanda saman við önnur bóluefni eða lyf í sömu sprautu.

Sjá varúðarráðstafanir sem þarf að gera áður en bóluefnið er gefið í kafla 4.4.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um meðhöndlun og förgun.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Saga um staðfest heilkenni segamyndunar með blóðflagnafæð eftir bólusetningu með einhverju COVID-19 bóluefni (sjá einnig kafla 4.4).

Einstaklingar með sögu um háræðalekaheilkenni (sjá einnig kafla 4.4).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Ofnæmi og bráðaofnæmi

Greint hefur verið frá tilvikum bráðaofnæmis.Viðeigandi læknismeðferð og -eftirlit á alltaf að vera til staðar ef bráðaofnæmisviðbrögð koma fram eftir gjöf bóluefnisins. Náið eftirlit er ráðlagt í minnst 15 mínútur eftir bólusetningu.

Kvíðatengd viðbrögð

Kvíðatengd viðbrögð þ.m.t. æða- og skreyjuviðbrögð (yfirlið), oföndun eða streitutengd viðbrögð geta komið fram í tengslum við bólusetningu sem sálræn viðbrögð við nálarstungu. Mikilvægt er að gera varúðarráðstafanir til að koma í veg fyrir áverka vegna yfirliðs.

Samhliða veikindi

Bólusetningu á að fresta hjá einstaklingum með bráð veruleg veikindi með háum hita eða bráða sýkingu. Ekki þarf þó að fresta bólusetningu ef um er að ræða minniháttar sýkingu og/eða vægan hita.

Blóðstorkusjúkdómar

- ***Heilkenni segamyndunar með blóðflagnafæð:*** Í kjölfar bólusetningar með JCOVDEN hefur örsjaldan komið fram samsetning af segamyndun og blóðflagnafæð, í sumum tilvikum ásamt blæðingu. Þar á meðal alvarleg tilvik segamyndunar í bláæðum á óvenjulegum stöðum, svo sem segamyndun í bláæðum heila, segamyndun í bláæðum í kviðarholi sem og segamyndun í slagæðum, samhliða blóðflagnafæð. Greint hefur verið frá banvænum tilvikum. Þessi tilvik komu fram innan fyrstu þriggja vikna eftir bólusetningu og komu oftast fram hjá einstaklingum yngri en 60 ára.
  Segamyndun samhliða blóðflagnafæð krefst sérhæfðrar klínískrar meðhöndlunar. Heilbrigðisstarfsmenn eiga að fara eftir viðeigandi leiðbeiningum og/eða leita ráða hjá sérfræðingi (t.d. blóðsjúkdómalækni, sérfræðingi í storkusjúkdómum) til þess að greina og meðhöndla þetta ástand.
  Einstaklingar sem hafa fengið heilkenni segamyndunar með blóðflagnafæð eftir bólusetningu með einhverju COVID-19 bóluefni eiga ekki að fá JCOVDEN (sjá einnig kafla 4.3).
- ***Bláæðasegarek:*** Í kjölfar bólusetningar með JCOVDEN hefur bláæðasegarek í mjög sjaldgæfum tilvikum komið fram (sjá kafla 4.8). Taka skal tillit til þess hjá einstaklingum sem eru í aukinni hættu á bláæðasegareki.
- ***Ónæmisblóðflagnafæð:*** Örsjaldan hefur verið tilkynnt um ónæmisblóðflagnafæð með mjög lágum gildum blóðflagna (<20.000 í µl) í kjölfar bólusetningar með JCOVDEN, yfirleitt innan fyrstu fjögurra vikna eftir gjöf JCOVDEN. Þ.m.t. eru tilvik með blæðingu og banvæn tilvik. Í sumum tilvikanna voru einstaklingar með sögu um ónæmisblóðflagnafæð. Ef einstaklingur er með sögu um ónæmisblóðflagnafæð skal hafa hættuna á lágum gildum blóðflagna í huga fyrir bólusetningu og ráðlagt er að mæla blóðflögur eftir bólusetningu.

Heilbrigðisstarfsmenn skulu vera vakandi fyrir teiknum og einkennum segareks og/eða blóðflagnafæðar. Leiðbeina skal þeim sem eru bólusettir um að leita tafarlaust læknisaðstoðar ef þeir fá einkenni svo sem mæði, brjóstverk, verk í fótlegg, þrota í fótlegg eða viðvarandi kviðverk í kjölfar bólusetningar. Auk þess skulu allir sem fá einkenni frá taugum, þ.m.t. slæman eða viðvarandi höfuðverk, flog, breytingar á andlegu ástandi eða þokusýn eftir bólusetningu eða sem eftir nokkra daga fá sjálfvakta blæðingu, mar í húð (depilblæðingar) á öðrum stöðum en þar sem bólusett var, leita strax læknisaðstoðar.

Einstaklinga sem greinast með blóðflagnafæð innan þriggja vikna frá bólusetningu með JCOVDEN á að rannsaka vandlega með tilliti til teikna um segamyndun. Sama á við um einstaklinga sem greinast með segamyndun innan þriggja vikna frá bólusetningu, þá á að rannsaka með tilliti til blóðflagnafæðar.

Hætta á blæðingu samfara lyfjagjöf í vöðva

Eins og við á um aðrar inndælingar í vöðva á að gæta varúðar við gjöf bóluefnisins hjá þeim sem eru á meðferð með blóðþynningarlyfjum og þeim sem eru með blóðflagnafæð eða einhverja blóðstorkusjúkdóma (t.d. dreyrasýki) vegna þess að blæðing eða mar getur komið fram eftir gjöf í vöðva hjá þessum einstaklingum.

Háræðalekaheilkenni

Örsjaldan hefur verið tilkynnt um háræðalekaheilkenni á fyrstu dögunum eftir bólusetningu með JCOVDEN og í sumum tilvikum leiddi það til dauða. Tilkynnt hefur verið um sögu um háræðalekaheilkenni. Háræðalekaheilkenni er mjög sjaldgæfur sjúkdómur sem einkennist af bráðum bjúg, aðallega í útlimum, lágþrýstingi, blóðstyrkt (haemoconcentration) og blóðalbúmínlækkun. Sjúklingar með brátt tilfelli háræðalekaheilkennis eftir bólusetningu þurfa skjóta greiningu og meðferð. Venjulega þarf að beita öflugri stuðningsmeðferð. Einstaklinga með þekkta sögu um háræðalekaheilkenni má ekki bólusetja með þessu bóluefni. Sjá einnig kafla 4.3.

Guillain-Barré heilkenni og þvermænubólga (transverse myelitis)

Örsjaldan hefur verið greint frá Guillain-Barré heilkenni og þvermænubólgu í kjölfar bólusetningar með JCOVDEN. Heilbrigðisstarfsmenn skulu vera vakandi fyrir teiknum og einkennum um Guillain-Barré heilkenni og þvermænubólgu til þess að tryggja rétta sjúkdómsgreiningu svo hægt sé að hefja fullnægjandi stuðningsmeðferð og útiloka aðrar orsakir.

Hjartavöðvabólga og gollurshússbólga

Aukin hætta er á hjartavöðvabólgu og gollurshússbólgu eftir bólusetningu með JCOVDEN (kafli 4.8). Þessir kvillar geta komið fram aðeins nokkrum dögum eftir bólusetningu og komu í flestum tilfellum fram innan 14 daga. Þeir koma oftar fram hjá körlum yngri en 40 ára.

Heilbrigðisstarfsmenn skulu vera vakandi fyrir teiknum og einkennum hjartavöðvabólgu og gollurshússbólgu. Gefa skal þeim sem fá bólusetningu fyrirmæli um að leita tafarlaust læknisaðstoðar ef vart verður við einkenni eftir bólusetningu sem gefa til kynna hjartavöðvabólgu eða gollurshússbólgu, svo sem (bráðan eða þrálátan) verk fyrir brjósti, mæði eða hjartsláttarónot. Heilbrigðisstarfsmenn eiga að fara eftir viðeigandi leiðbeiningum og/eða leita ráða hjá sérfræðingi til þess að greina og meðhöndla þessa kvilla.

Hætta á alvarlegum aukaverkunum eftir örvunarskammt

Hættan á alvarlegum aukaverkunum (svo sem blóðstorkusjúkdómum eins og heilkenni segamyndunar með blóðflagnafæð, háræðalekaheilkenni, Guillain-Barré heilkenni, hjartavöðvabólgu og gollurshússbólgu) eftir örvunarskammt með JCOVDEN hefur ekki enn verið skilgreind.

Ónæmisbældir einstaklingar

Verkun, öryggi og ónæmissvörun við bóluefninu hefur ekki verið metið hjá ónæmisbældum einstaklingum, þ.m.t. hjá þeim sem eru á ónæmisbælandi meðferð.
Hugsanlegt er að verkun JCOVDEN sé minni hjá ónæmisbældum einstaklingum.

Tímalengd varnar

Ekki er þekkt hversu lengi vörn bóluefnisins varir þar sem klínískar rannsóknir þar sem það verður ákvarðað eru enn yfirstandandi.

Takmarkanir á áhrifum bóluefnisins

Vörn kemur fram um 14 dögum eftir bólusetningu. Eins og við á um öll bóluefni er ekki víst að bólusetning með JCOVDEN veiti öllum sem fá bólusetningu vörn (sjá kafla 5.1).

Hjálparefni

Natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum 0,5 ml skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Etanól

Lyfið inniheldur 2 mg af alkóhóli (etanóli) í hverjum 0,5 ml skammti. Þetta litla magn alkóhóls í lyfinu mun ekki hafa nein merkjanleg áhrif.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

JCOVDEN má gefa samhliða hefðbundnum skammti af árstíðabundnu, óvirkjuðu inflúensubóluefni. Aukaverkanabyrðin var meiri þegar bóluefnin voru gefin samhliða en þegar þau voru gefin hvort í sínu lagi.

Inndælingarnar á að gefa á mismunandi stungustaði.

Samhliðagjöf JCOVDEN og annarra bóluefna hefur ekki verið rannsökuð.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Takmörkuð reynsla er af notkun JCOVDEN á meðgöngu. Dýrarannsóknir á JCOVDEN benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á meðgöngu, fósturvísis-/fósturþroska, fæðingu eða þroska eftir fæðingu (sjá kafla 5.3).

Aðeins skal íhuga gjöf JCOVDEN á meðgöngu þegar hugsanlegur ávinningur vegur þyngra en hugsanleg áhætta fyrir móður og fóstur.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort JCOVDEN skiljist út í brjóstamjólk.

Frjósemi

Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á æxlun (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

JCOVDEN hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Nokkrar aukaverkananna sem taldar eru upp í kafla 4.8 geta þó haft tímabundin áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Grunnbólusetning (samantekin frumgreining)

Öryggi JCOVDEN var metið í samantekinni frumgreiningu úr tvíblindu fösunum í slembuðum samanburðarrannsóknum með lyfleysu, COV1001, COV1002, COV2001, COV3001 og COV3009. Alls fengu 38.538 fullorðnir 18 ára og eldri a.m.k. stakan skammt af JCOVDEN sem grunn-bólusetningu. Miðgildi aldurs var 52 ár (á bilinu 18-100 ár). Í samanteknu frumgreiningunni var

miðgildi eftirfylgni hjá einstaklingum sem fengu JCOVDEN um 4 mánuðir eftir fulla grunn-bólusetningu. Eftirfylgni með öryggi lengri en ≥6 mánuðir liggur fyrir hjá 6.136 fullorðnum sem fengu JCOVDEN.

Í samanteknu frumgreiningunni voru algengustu staðbundnu aukaverkanirnar sem greint var frá verkur á stungustað (54,3%). Algengustu altæku aukaverkanirnar voru þreyta (44,0%), höfuðverkur (43,0%), vöðvaverkir (38,1%) og ógleði (16,9%). Hiti (skilgreindur sem líkamshiti ≥38,0°C) kom fram hjá 7,2% þátttakenda. Flestar aukaverkanir voru vægar til meðalmiklar. Í öllum rannsóknunum komu aukaverkanir flestar fram innan 1-2 daga eftir bólusetningu og voru skammvinnar (1-2 dagar).

Aukaverkanabyrði (reactogenicity) var yfirleitt vægari og sjaldgæfari hjá eldri fullorðnum.

Öryggi lyfsins var almennt séð sambærilegt hjá þátttakendunum með eða án fyrri vísbendinga um SARS-CoV-2 sýkingu við upphaf. Alls 10,6% einstaklinga sem fengu JCOVDEN voru SARS-CoV-2 jákvæð í upphafi rannsóknarinnar (byggt á mótefnagreiningu í sermi eða RT-PCR greiningu).

Örvunarskammtur (seinni skammtur) eftir grunnbólusetningu með JCOVDEN

Öryggi JCOVDEN örvunarskammts (seinni skammts) sem var gefinn u.þ.b. 2 mánuðum eftir grunnbólusetninguna var metið í yfirstandandi slembaðri, tvíblindri 3. stigs samanburðarrannsókn með lyfleysu (COV3009). Í heildargreiningarþýðinu (FAS), af þeim 15.708 fullorðnum 18 ára og eldri sem fengu 1 skammt af JCOVDEN, fengu alls 8.646 einstaklingar seinni skammt í tvíblinda fasanum.

Öryggi JCOVDEN örvunarskammts (seinni skammts) sem var gefinn a.m.k. 6 mánuðum eftir grunnbólusetninguna var metið í slembaðri, tvíblindri 2. stigs rannsókn (COV2008 Cohort 1 N=330).

Í heildina voru aukaverkanir sem safnað var (solicited) eftir samstæðan (homologous) örvunarskammt áþekkar aukaverkunum sem komu fram eftir fyrsta skammtinn. Engin ný öryggisræsimerki (safety signals) komu fram.

Örvunarskammtur eftir grunnbólusetningu með mRNA COVID-19 bóluefni

Í heildina, í 3 klínískum rannsóknum (þ.m.t. 2 óháðum rannsóknum) hafa u.þ.b. 500 fullorðnir fengið grunnbólusetningu með 2 skömmtum af mRNA COVID-19 bóluefni og stakan örvunarskammt af JCOVDEN a.m.k. 3 mánuðum eftir grunnbólusetningu (rannsóknir COV2008, COV-BOOST og DMID 21-0012). Engin ný öryggisvandamál komu fram. Samt sem áður kom fram tilhneiging til aukinnar tíðni og alvarleika staðbundinna og altækra aukaverkana sem safnað var eftir ósamstæða (heterologous) örvunarskammtinn samanborið við samstæðan örvunarskammt af JCOVDEN.

Örvunarskammtur eftir grunnbólusetningu með adenóveiruferju COVID-19 bóluefni

Öryggi JCOVDEN ósamstæðs örvunarskammts var metið í COV-BOOST rannsókninni í kjölfar grunnbólusetningar með adenóveiruferju COVID-19 bóluefni. Þátttakendur fengu 2 skammta af Vaxzevria (N=108) og í kjölfarið örvunarskammt af JCOVDEN 77 dögum eftir seinni skammtinn (miðgildi; Fjórðungsbil úrtaks (IQR): 72-83 dagar). Engin ný öryggisvandamál komu fram.

<u>Tafla með aukaverkunum</u>

Aukaverkanir sem komu fram í samanteknu frumgreiningunni eða eftir markaðssetningu eru flokkaðar samkvæmt MedDRA líffæraflokkun. Tíðniflokkun er skilgreind á eftirfarandi hátt:
Mjög algengar (≥ 1/10);
Algengar (≥ 1/100 til < 1/10);
Sjaldgæfar (≥ 1/1.000 til < 1/100);
Mjög sjaldgæfar (≥ 1/10.000 til < 1/1.000);
Koma örsjaldan fyrir (< 1/10.000);
Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Innan hvers tíðniflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 1: Aukaverkanir sem greint var frá eftir bólusetningu með JCOVDEN

Líffæraflokkur	**Mjög algengar (≥1/10)**	**Algengar (≥1/100 til <1/10)**	**Sjaldgæfar (≥1/1.000 til <1/100)**	**Mjög sjaldgæfar (≥1/10.000 til <1/1.000)**	**Koma örsjaldan fyrir (< 1/10.000)**	**Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)**
Blóð og eitlar				Eitlakvilli		Ónæmisblóðflagnafæð
Ónæmiskerfi				Ofsakláði, ofnæmi[a],		Bráðaofnæmi[b]
Taugakerfi	Höfuðverkur		Sundl, skjálfti	Náladofi, snertiskynsminnkun Andlitslömun (m.a. Bell's palsy)	Guillain-Barré heilkenni	Þvermænubólga
Eyru og völundarhús				Eyrnasuð		
Hjarta						Hjartavöðvabólga, gollurshússbólga
Æðar				Bláæðasegarek	Segamyndun samhliða blóðflagnafæð	Háræðalekaheilkenni, smáæðabólga í húð
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti			Hósti, verkur í munnkoki, hnerri			
Meltingarfæri	Ógleði		Niðurgangur, uppköst			
Húð og undirhúð			Útbrot	Ofsvitnun		
Stoðkerfi og bandvefur	Vöðvaverkir		Liðverkir, vöðvamáttleysi, bakverkur, verkur í útlim			
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Verkur á stungustað, þreyta	Hiti, roði á stungustað, þroti á stungustað, hrollur	Lasleiki, þróttleysi			

[a] Ofnæmi vísar til ofnæmisviðbragða í húð og undirhúð.
[b] Tilvik fengin úr yfirstandandi opinni klínískri lyfjarannsókn í Suður-Afríku.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is og láta lotunúmer fylgja ef það liggur fyrir.

4.9 Ofskömmtun

Ekki hefur verið greint frá ofskömmtun. Í 1./2. stigs rannsóknum þar sem stærri skammtur (allt að 2-faldur) var gefinn reyndist JCOVDEN þolast vel, þótt bólusettir einstaklingar greindu frá aukinni aukaverkanabyrði (aukinn verkur á bólusetningarstað, þreyta, höfuðverkur, vöðvaverkir, ógleði og hiti).

Við ofskömmtun á að fylgjast með lífsmörkum og mögulega er einkennameðferð ráðlögð.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: COVID-19, veiruferja, án eftimyndunar, ATC-flokkur: J07BN02.

Verkunarháttur

JCOVDEN er eingilt bóluefni sem samanstendur af raðbrigða, manna adenóveirutegund 26 genaferju, sem getur ekki eftirmyndað sig og tjáir SARS-CoV-2 gadda (S) glýkóprótein í fullri lengd sem er stöðugt með tilliti til lögunar. Eftir gjöf er S glýkóprótein SARS-CoV-2 tjáð tímabundið og örvar bæði hlutleysandi mótefni og önnur virk S sértæk mótefni sem og frumubundna ónæmissvörun sem beinist gegn S mótefnavakanum, sem getur átt þátt í vörn gegn COVID-19.

Verkun

Verkun eftir grunnbólusetningu með stökum skammti

Frumgreining

Frumgreining (lokadagsetning 22. janúar 2021) á fjölsetra, slembaðri, tvíblindri 3. stigs samanburðar-rannsókn með lyfleysu (COV3001) var gerð í Bandaríkjunum, Suður-Afríku og löndum Rómönsku Ameríku þar sem lagt er mat á verkun, öryggi og ónæmissvörun eftir stakan skammt grunnbólu-setningar með JCOVDEN til þess að koma í veg fyrir COVID-19 hjá fullorðnum 18 ára og eldri. Einstaklingar með óeðlilega starfsemi ónæmiskerfisins af völdum sjúkdóms, einstaklingar á ónæmisbælandi meðferð síðustu 6 mánuði sem og þungaðar konur voru útilokuð frá rannsókninni. Þátttakendur með HIV-sýkingu sem haldið var í jafnvægi með meðferð voru ekki útilokaðir. Bóluefni með markaðsleyfi, fyrir utan lifandi bóluefni, mátti gefa meira en 14 dögum fyrir og meira en 14 dögum eftir bólusetninguna í rannsókninni. Lifandi veikluð bóluefni með markaðsleyfi mátti gefa meira en 28 dögum fyrir eða meira en 28 dögum eftir bólusetninguna í rannsókninni.

Alls var 44.325 einstaklingum slembiraðað í samhliða hópa í hlutfallinu 1:1 og fengu JCOVDEN með inndælingu í vöðva eða lyfleysu. Alls fengu 21.895 fullorðnir JCOVDEN og 21.888 fullorðnir fengu lyfleysu. Þátttakendum var fylgt eftir og var miðgildi eftirfylgni u.þ.b. 2 mánuðir eftir bólusetningu.

Greiningarþýðið fyrir meginverkun náði til 39.321 einstaklings og þar af voru 38.059 SARS-CoV-2 einstaklingar sermineikvæðir við upphaf og 1.262 voru með óþekkta sermistöðu.

Lýðfræðilegir þættir og eiginleikar einstaklinga við upphaf rannsóknar voru sambærilegir hjá þeim sem fengu JCOVDEN og þeim sem fengu lyfleysu. Í greiningarþýðinu fyrir meginverkun, hjá þeim sem fengu JCOVDEN, var miðgildi aldurs 52,0 ár (á bilinu: 18 til 100 ár); 79,7% (N=15.646) voru 18 til 64 ára [20,3% (N=3.984) voru 65 ára eða eldri og 3,8% (N=755) voru 75 ára eða eldri]; 44,3% voru konur; 46,8% voru frá Norður-Ameríku (Bandaríkjunum), 40,6% frá Rómönsku Ameríku og 12,6% frá Suður-Afríku. Við upphaf voru alls 7.830 (39,9%) einstaklingar með a.m.k. einn sjúkdóm fyrir sem tengist aukinni hættu á verulegum COVID-19 sjúkdómi. Samhliða sjúkdómar voru m.a.: offita skilgreint sem líkamsþyngdarstuðull ≥30 kg/m^2 (27,5%), háþrýstingur (10,3%), sykursýki tegund 2 (7,2%), HIV-sýking sem var stöðug/stjórn hafði náðst á (2,5%), alvarlegir hjartasjúkdómar (2,4%) og astmi (1,3%). Aðrir samhliða sjúkdómar voru til staðar hjá ≤1% einstaklinga.

COVID-19 tilfelli voru staðfest á aðalrannsóknastofu byggt á niðurstöðu jákvæðs SARS-CoV-2 veiru RNA með notkun prófs sem byggir á kjarnsýrumögnun (PCR). Verkun bóluefnisins yfir heildina og eftir lykilaldurshópum er sýnd í töflu 2.

Tafla 2: Greining á verkun bóluefnisins gegn COVID-19[b] hjá SARS-CoV-2 sermineikvæðum fullorðnum – greiningarþýðið fyrir meginverkun eftir stakan skammt

Undirhópur	JCOVDEN N=19.630		Lyfleysa N=19.691		% Verkun bóluefnis (95% CI)[c]
	COVID-19 tilfelli (n)	Mannár	COVID-19 tilfelli (n)	Mannár	
14 dögum eftir bólusetningu					
Allir þátttakendur[a]	116	3.116,6	348	3.096,1	66,9 (59,0; 73,4)
18 til 64 ára	107	2.530,3	297	2.511,2	64,2 (55,3; 71,6)
65 ára og eldri	9	586,3	51	584,9	82,4 (63,9; 92,4)
75 ára og eldri	0	107,4	8	99,2	100 (45,9; 100,0)
28 dögum eftir bólusetningu					
Allir þátttakendur[a]	66	3.102,0	193	3.070,7	66,1 (55,0; 74,8)
18 til 64 ára	60	2.518,7	170	2.490,1	65,1 (52,9; 74,5)
65 ára og eldri	6	583,3	23	580,5	74,0 (34,4; 91,4)
75 ára og eldri	0	106,4	3	98,1	–

[a] Samsettur aðalendapunktur samkvæmt skilgreiningu í rannsóknaráætluninni.

[b] COVID-19 með einkennum þar sem jákvæð RT-PCR niðurstaða var nauðsynleg og a.m.k. 1 einkenni eða teikn frá öndunarvegi eða 2 önnur altæk einkenni eða teikn, samkvæmt skilgreiningu í rannsóknaráætluninni.

[c] Öryggisbil fyrir„alla þátttakendur“ var aðlagað til þess að innleiða tegundar I villueftirlit fyrir margar prófanir. Öryggisbil fyrir aldurshópa er birt óaðlagað.

Verkun bóluefnisins gegn verulegu COVID-19 er sýnd í töflu 3 hér á eftir.

Tafla 3: Greiningar á verkun bóluefnisins gegn verulegu COVID-19[a] hjá SARS-CoV-2 sermineikvæðum fullorðnum – greiningarþýðið fyrir meginverkun eftir stakan skammt

Undirhópur	JCOVDEN N=19.630		Lyfleysa N=19.691		% Verkun bóluefnis (95% CI)[b]
	COVID-19 tilfelli (n)	Mannár	COVID-19 tilfelli (n)	Mannár	
14 dögum eftir bólusetningu					
Veruleg	14	3.125,1	60	3.122,0	76,7 (54,6; 89,1)[e]
28 dögum eftir bólusetningu					
Veruleg	5	3.106,2	34	3.082,6	85,4 (54,2; 96,9)[d]

[a] Lokaákvörðun um hvort tilfelli töldust veruleg COVID-19 tilfelli var tekin af sjálfstæðri matsnefnd, sem lagði einnig mat á alvarleika sjúkdómsins samkvæmt skilgreiningu í leiðbeiningum FDA.

[b] Öryggisbil var aðlagað til þess að innleiða tegundar I villueftirlit fyrir margar prófanir.

Af þessum 14 verulegu tilfellum í JCOVDEN hópnum og 60 í lyfleysuhópnum, sem komu fram í fyrsta lagi 14 dögum eftir bólusetningu, voru 2 í JCOVDEN hópnum og 6 í lyfleysuhópnum lagðir inn á sjúkrahús. Þrír einstaklingar létust (allir í lyfleysuhópnum). Meirihluti verulegra tilfella sem eftir stóðu uppfylltu eingöngu viðmiðið um súrefnismettun (SpO_2) fyrir verulegan sjúkdóm (≤93% í venjulegu andrúmslofti).

Uppfærðar greiningar

Uppfærðar greiningar á verkun í lok tvíblinda fasans (lokadagsetning 9. júlí 2021) voru gerðar með viðbótartilvikum staðfests COVID-19 sjúkdóms sem söfnuðust upp meðan á blindaðri eftirfylgni með samanburði við lyfleysu stóð, þar sem miðgildi eftirfylgni var 4 mánuðir eftir stakan skammt af JCOVDEN.

Tafla 4: Greining á verkun bóluefnisins gegn COVID-19 með einkennum og verulegu COVID-19 – 14 dögum og 28 dögum eftir stakan skammt

Endapunktur[c]	**JCOVDEN**		**Lyfleysa**		**% verkun bóluefnis**
	N=19.577[d]		**N=19.608**[d]		**(95% CI)**
	COVID-19 tilfelli (n)	**Persónuár**	**COVID-19 tilfelli (n)**	**Persónuár**	
14 dögum eftir bólusetningu					
COVID-19 með einkennum	484	6.685,6	1.067	6.440,2	56,3 (51,3; 60,9)
18 til 64 ára	438	5.572,0	944	5.363,6	55,3 (49,9; 60,2)
65 ára og eldri	46	1.113,6	123	1.076,6	63,8 (48,9; 74,8)
75 ára og eldri	9	198,2	15	170,9	48,3 (-26,1; 80,1)
Verulegt COVID-19	56	6.774,6	205	6.625,2	73,3 (63,9; 80,5)
18 til 64 ára	46	5.653,8	175	5.531,4	74,3 (64,2; 81,8)
65 ára og eldri	10	1.120,8	30	1.093,8	67,5 (31,6; 85,8)
75 ára og eldri	2	199,4	6	172,4	71,2 (-61,2; 97,2)
28 dögum eftir bólusetningu					
COVID-19 með einkennum	433	6.658,4	883	6.400,4	52,9 (47,1; 58,1)
18 til 64 ára	393	5.549,9	790	5.330,5	52,2 (46,0; 57,8)
65 ára og eldri	40	1.108,5	93	1.069,9	58,5 (39,3; 72,1)
75 ára og eldri	9	196,0	10	169,3	22,3 (-112,8; 72,1)
Verulegt COVID-19	46	6.733,8	176	6.542,1	74,6 (64,7; 82,1)
18 til 64 ára	38	5.619,2	150	5.460,5	75,4 (64,7; 83,2)
65 ára og eldri	8	1.114,6	26	1.081,6	70,1 (32,1; 88,3)
75 ára og eldri	2	197,2	5	170,1	65,5 (-110,7; 96,7)

[a] COVID-19 með einkennum þar sem jákvæð RT-PCR niðurstaða var nauðsynleg og a.m.k. 1 einkenni eða teikn frá öndunarvegi eða 2 önnur altæk einkenni eða teikn, samkvæmt skilgreiningu í rannsóknaráætluninni.

[b] Lokaákvörðun um hvort tilfelli töldust veruleg COVID-19 tilfelli var tekin af sjálfstæðri matsnefnd, sem lagði einnig mat á alvarleika sjúkdómsins samkvæmt skilgreiningu í leiðbeiningum FDA.

[c] Samsettur aðalendapunktur samkvæmt skilgreiningu í rannsóknaráætluninni.

[d] Verkunarþýði samkvæmt rannsóknaráætlun

Meira en 14 dögum eftir bólusetningu var sjúkrahúsinnlögn nauðsynleg í 18 COVID-19 tilfellum sem staðfest voru með sameindaprófi í JCOVDEN hópnum samanborið við 74 í lyfleysuhópnum, sem leiðir til 76,1% (aðlagað 95% CI: 56,9; 87,7) verkunar bóluefnisins. Í alls 5 tilfellum í JCOVDEN hópnum var innlögn á gjörgæsludeild nauðsynleg samanborið við 17 í lyfleysuhópnum og í 4 tilfellum í JCOVDEN hópnum var öndunarvél nauðsynleg samanborið við 8 í lyfleysuhópnum.

Verkun bóluefnisins gegn einkennalausum sýkingum minnst 28 dögum eftir bólusetningu var 28,9% (95% CI: 20,0; 36,8) og gegn öllum SARS-CoV-2 sýkingum 41,7% (95% CI: 36,3; 46,7).

Undirhópagreiningar á meginverkunarendapunkti sýndu svipað punktmat með tilliti til verkunar hjá karl- og kvenkynsþátttakendum sem og þátttakendum með og án samhliða sjúkdóma sem tengjast mikilli hættu á verulegu COVID-19.

Samantekt á verkun bóluefnisins eftir afbrigði stofns er sýnd í töflu 5 hér á eftir:

Tafla 5: Samantekt á verkun bóluefnisins gegn COVID-19 með einkennum[a] og verulegu COVID-19[b] eftir afbrigði stofns eftir stakan skammt

		Alvarleiki	
Afbrigði	**Upphaf**	**COVID-19 með einkennum % verkun bóluefnis (95% CI)**	**Verulegt COVID-19 % verkun bóluefnis (95% CI)**
Viðmið	Minnst 14 dögum eftir bólusetningu	67,5% (56,1; 76,2)	88,5% (67,7; 97,0)
	Minnst 28 dögum eftir bólusetningu	58,9% (43,4; 70,5)	89,6% (66,3; 98,0)
Alfa (B.1.1.7)	Minnst 14 dögum eftir bólusetningu	70,1% (35,1; 87,6)	51,1% (-241,2; 95,6)
	Minnst 28 dögum eftir bólusetningu	70,2% (35,3; 87,6)	51,4% (-239,0; 95,6)
Beta (B.1.351)	Minnst 14 dögum eftir bólusetningu	38,1% (4,2; 60,4)	70,2% (28,4; 89,2)
	Minnst 28 dögum eftir bólusetningu	51,9% (19,1; 72,2)	78,4% (34,5; 94,7)
Gamma (P.1/P.1.x/P.1.x.x)	Minnst 14 dögum eftir bólusetningu	37,2% (15,2; 53,7)	62,4% (19,4; 83,8)
	Minnst 28 dögum eftir bólusetningu	37,3% (15,4; 53,8)	62,6% (19,9; 83,9)
Zeta (P.2)	Minnst 14 dögum eftir bólusetningu	64,6% (47,7; 76,6)	91,1% (38,8; 99,8)
	Minnst 28 dögum eftir bólusetningu	64,0% (43,2; 77,7)	87,9% (9,4; 99,7)
My (B.1.621/B.1.621.1)	Minnst 14 dögum eftir bólusetningu	31,9% (-3,3; 55,5)	80,4% (41,6; 95,1)
	Minnst 28 dögum eftir bólusetningu	32,0% (-3,1; 55,6)	80,6% (42,0; 95,2)
Lambda (C.37/C.37.1)	Minnst 14 dögum eftir bólusetningu	11,2% (-34,6; 41,6)	60,9% (-35,6; 91,0)
	Minnst 28 dögum eftir bólusetningu	11,4% (-34,3; 41,7)	61,1% (-34,7; 91,1)
Delta (B.1.617.2/AY.x)	Minnst 14 dögum eftir bólusetningu	3,7% (-145,0; 62,1)	NE* NE*
	Minnst 28 dögum eftir bólusetningu	3,9% (-144,5; 62,2)	NE* NE*
Önnur	Minnst 14 dögum eftir bólusetningu	73,0% (65,4; 79,2)	81,4% (59,8; 92,5)

	Minnst 28 dögum eftir bólusetningu	69,0% (59,3; 76,6)	75,7% (46,2; 90,3)

[a] COVID-19 með einkennum þar sem jákvæð RT-PCR niðurstaða var nauðsynleg og a.m.k. 1 einkenni eða teikn frá öndunarvegi eða 2 önnur altæk einkenni eða teikn, samkvæmt skilgreiningu í rannsóknaráætluninni.

[b] Lokaákvörðun um hvort tilfelli töldust veruleg COVID-19 tilfelli var tekin af sjálfstæðri matsnefnd, sem lagði einnig mat á alvarleika sjúkdómsins samkvæmt skilgreiningu í leiðbeiningum FDA.

* Ef færri en 6 tilfelli koma fram við endapunkt þá er verkun bóuefnis ekki sýnd. NE = ekki hægt að meta.

Verkun tveggja skammta af JCOVDEN gefnir með 2 mánaða millibili

Lokagreining á verkun (lokadagsetning 25. júní 2021) á fjölsetra, slembaðri, tvíblindri 3. stigs samanburðarrannsókn með lyfleysu (COV3009) var gerð í Norður-Ameríku og Rómönsku Ameríku, Afríku, Evrópu og Asíu til að meta verkun, öryggi og ónæmissvörun 2 skammta af JCOVDEN sem eru gefnir með 56 daga millibili. Einstaklingar með óeðlilega starfsemi ónæmiskerfisins af völdum sjúkdóms, einstaklingar á ónæmisbælandi meðferð síðustu 6 mánuði sem og þungaðar konur voru útilokuð frá rannsókninni. Þátttakendur með HIV-sýkingu sem haldið var í jafnvægi með meðferð voru ekki útilokaðir. Bóluefni með markaðsleyfi, fyrir utan lifandi bóluefni, mátti gefa meira en 14 dögum fyrir og meira en 14 dögum eftir bólusetninguna í rannsókninni. Lifandi veikluð bóluefni með markaðsleyfi mátti gefa meira en 28 dögum fyrir eða meira en 28 dögum eftir bólusetninguna í rannsókninni.

Alls var 31.300 einstaklingum slembiraðað í tvíblinda fasa rannsóknarinnar. Alls voru 14.492 (46,3%) einstaklingar í verkunarþýði samkvæmt rannsóknaráætluninni (7.484 einstaklingar fengu JCOVDEN og 7.008 einstaklingar fengu lyfleysu). Þátttakendum var fylgt eftir í 36 daga (miðgildi) (á bilinu: 0-172 dagar) eftir bólusetningu.

Lýðfræðilegir þættir og eiginleikar einstaklinga við upphaf rannsóknar voru sambærilegir hjá þeim sem fengu a.m.k. tvo skammta af JCOVDEN og þeim sem fengu lyfleysu. Í greiningarþýðinu fyrir meginverkun, hjá þeim sem fengu 2 skammta af JCOVDEN, var miðgildi aldurs 50,0 ár (á bilinu: 18 til 99 ár); 87,0% (N=6.512) voru 18 til 64 ára [13,0% (N=972) voru 65 ára eða eldri og 1,9% (N=144) voru 75 ára eða eldri]; 45,4% voru konur; 37,5% voru frá Norður-Ameríku (Bandaríkjunum), 51,0% frá Evrópu (að meðtöldu Bretlandi), 5,4% frá Suður-Afríku, 1,9% frá Filippseyjum og 4,2% frá Rómönsku Ameríku. Við upphaf voru alls 2.747 (36,7%) einstaklingar með a.m.k. einn sjúkdóm fyrir sem tengist aukinni hættu á að þróa með sér verulegan COVID-19 sjúkdóm. Samhliða sjúkdómar voru m.a.: offita skilgreint sem líkamsþyngdarstuðull ≥30 kg/m^2 (24,6%), háþrýstingur (8,9%), kæfisvefn (6,7%), sykursýki tegund 2 (5,2%), alvarlegir hjartasjúkdómar (3,6%), astmi (1,7%) og HIV-sýking sem var stöðug/stjórn hafði náðst á (1,3%). Aðrir samhliða sjúkdómar voru til staðar hjá ≤1% einstaklinga.

Verkun bóluefnisins gegn COVID-19 með einkennum og verulegu COVID-19 er sýnd í töflu 6 hér á eftir:

Tafla 6: Greining á verkun bóluefnisins gegn COVID-19 með einkennum[a] og verulegu COVID-19[b] – 14 dögum eftir örvunarskammt (seinni skammt)

	JCOVDEN N=7.484[c]		**Lyfleysa N=7.008[c]**		**% verkun bóluefnis (95% CI)[d]**
Endapunktur	**COVID-19 tilfelli (n)**	**Persónuár**	**COVID-19 tilfelli (n)**	**Persónuár**	
COVID-19 með einkennum	14	1730,0	52	1595,0	75,2 (54,6; 87,3)
Verulegt COVID-19	0	1730,7	8[e]	1598,9	100 (32,6; 100,0)

[a] COVID-19 með einkennum þar sem jákvæð RT-PCR niðurstaða var nauðsynleg og a.m.k. 1 einkenni eða teikn frá öndunarvegi eða 2 önnur altæk einkenni eða teikn, samkvæmt skilgreiningu í rannsóknaráætluninni.

[b] Lokaákvörðun um hvort tilfelli töldust veruleg COVID-19 tilfelli var tekin af sjálfstæðri matsnefnd, sem lagði einnig mat á alvarleika sjúkdómsins samkvæmt skilgreiningu í leiðbeiningum FDA.

[c] Verkunarþýði samkvæmt rannsóknaráætlun.

[d] Öryggisbil var aðlagað til þess að innleiða tegundar I villueftirlit fyrir margar prófanir.

[e] Af þeim 8 þátttakendum sem voru með verulegan sjúkdóm var 1 lagður inn á gjörgæsludeild.

Niðurstöður lokagreiningar á afbrigðum þar sem næg tilfelli voru til staðar fyrir túlkun sem skiptir máli (alfa [B.1.1.7] og my [B.1.621/B.1.621.1]) sýndu að eftir fyrsta skammt af JCOVDEN var verkun 14 dögum eftir skammt 1 (dagur 15-dagur 56) fyrir þessi tvö afbrigði 73,8% [95% CI: 49,7; 87,4] fyrir alfa og 38,6% [95% CI: -43,9; 75,1] fyrir my. Eftir seinni skammtinn (≥71 dagur) var verkun gegn alfa 83,7% [95% CI: 43,8; 97,0] og gegn my 53,9% [95% CI: -48,0; 87,6]. Aðeins voru 7 delta tilfelli (4 delta tilfelli í JCOVDEN hópnum og 3 í lyfleysuhópnum). Ekki voru nein tilfelli með viðmiðunarstofni, hvorki hjá hópnum sem fékk JCOVDEN né hópnum sem fékk lyfleysu, í eftirfylgni 14 dögum eftir örvunarskammtinn (≥71 dagur).

Verkun bóluefnisins gegn einkennalausum sýkingum minnst 14 dögum eftir seinni bólusetningu var 34,2% (95% CI: -6,4; 59,8).

Ónæmissvörun við örvunarskammti (seinni skammti) í kjölfar grunnbólusetningar með JCOVDEN

Tekið skal fram að fylgni ónæmissvörunar og verndar hefur ekki verið staðfest. Í 2. stigs rannsókn (COV2001) fengu einstaklingar á aldrinum 18 ára til og með 55 ára og 65 ára og eldri JCOVDEN örvunarskammt u.þ.b. 2 mánuðum eftir grunnbólusetninguna. Ónæmissvörun var metin með því að mæla hlutleysandi mótefni gegn SARS-CoV-2 Victoria/1/2020 stofni með viðurkenndri greiningu á hlutleysingu á villigerðarveiru (wild-type virus neutralisation assay, wtVNA). Upplýsingar um ónæmissvörun liggja fyrir hjá 39 einstaklingum, þar af eru 15 þeirra 65 ára og eldri, og þær eru teknar saman í töflu 7.

Tafla 7: SARS-CoV-2 hlutleysing á villigerð VNA-VICTORIA/1/2020* (IC50), rannsókn COV2001 hópur 1, ónæmissvörunarþýði samkvæmt rannsóknaráætlun**

	Upphafs-gildi (dagur 1)	**28 dögum eftir grunn-bólusetningu (dagur 29)**	**Fyrir örvunar-skammt (dagur 57)**	**14 dögum eftir örvunar-skammt (dagur 71)**	**28 dögum eftir örvunar-skammt (dagur 85)**
N	38	39	39	39	38
Margfeldismeðaltals títri (95% CI)	<LLOQ (<LLOQ, <LLOQ)	260 (196; 346)	212 (142; 314)	514 (357; 740)	424 (301; 597)
Hækkun margfeldis-meðaltals (95% CI) frá því fyrir örvunarskammt	n/a	n/a	n/a	2,3 (1,7; 3,0)	1,8 (1,4; 2,4)

LLOQ = Lægri magngreiningarmörk

* Victoria/1/2020 stofn telst sem viðmiðunarstofn

** PPI set: Ónæmissvörunarþýði samkvæmt rannsóknaráætlun felur í sér alla slembiraðaða og bólusetta einstaklinga sem upplýsingar um ónæmissvörun liggja fyrir um, fyrir utan þá sem eru með mikil frávik frá rannsóknaráætluninni sem gert er ráð fyrir að hafi áhrif á niðurstöður ónæmissvörunar. Að auki voru einstaklingar þar sem sýni voru fengin eftir að bólusetning hafði fallið úr eða einstaklingar með náttúrulega SARS-CoV-2 sýkingu sem kom fram eftir skimun (ef það á við) útilokaðir frá greiningunni.

Einnig komu fram hækkanir á hlutleysandi mótefnum (wtVNA) og S-bindandi mótefnum (ELISA próf) gegn viðmiðunarstofni SARS-CoV-2 í rannsóknum COV1001, COV1002 og COV2001 hjá takmörkuðum fjölda þátttakenda eftir örvunarskammt sem var gefinn eftir 2, 3 og 6 mánuði, samanborið við gildi áður en örvunarskammtur var gefinn. Í heildina jukust margfeldismeðaltals títrar frá því fyrir örvunarskammt þar til 1 mánuði eftir örvunarskammt á bilinu 1,5 til 4,4 falt fyrir hlutleysandi mótefni og 2,5 til 5,8 falt fyrir bindandi mótefni. Tvöfalt lægri mótefnagildi sáust

4 mánuðum eftir 2 mánaða örvunarskammt, samanborið við 1 mánuði eftir 2 mánaða örvunarskammt. Mótefnagildi voru eigi að síður hærri en mótefnagildi eftir stakan skammt á svipuðum tímapunkti. Þessi gögn styðja gjöf örvunarskammts sem er gefinn með millibili sem er 2 mánuðir eða lengra eftir grunnbólusetningu.

Ónæmissvörun við örvunarskammti í kjölfar grunnbólusetningar með mRNA COVID-19 bóluefni

COV-BOOST rannsóknin er fjölsetra, slembuð 2. stigs rannsókn að frumkvæði rannsakanda (NCT73765130) sem var gerð í Bretlandi til að meta örvunarbólusetningu gegn COVID-19. Þátttakendur voru fullorðnir á aldrinum 30 ára eða eldri. Hópur þátttakenda fékk tvo skammta af Comirnaty (N=89) og í kjölfarið örvunarskammt af JCOVDEN. Miðgildi millibilsins (fjórðungsbil úrtaks, IQR) var 106 (91-144) dagar á milli seinni skammts og örvunarskammts. JCOVDEN örvaði svörun bindandi mótefna (N=88), hlutleysandi gerviveirumótefna (N=77) og hlutleysandi villigerðarveirumótefna (N=21) gegn viðmiðunarstofninum samkvæmt mælingu á degi 28. Á degi 84 eftir örvunarskammt voru gildi margfeldismeðaltals títra enn hærri en áður en örvunarskammtur var gefinn. JCOVDEN örvaði einnig hlutleysandi gerviveirumótefnasvar gegn delta afbrigðinu sem metið var á degi 28 (N=89).

DMID 21-0012, óháð 1./2. stigs opin klínísk rannsókn (NCT04889209) var gerð í Bandaríkjunum til að meta ósamstæðan (heterologous) örvunarskammt með JCOVDEN. Vegna takmarkaðrar stærðar úrtaks er munur sem kemur fram aðeins lýsandi. Örvunarskammtur af JCOVDEN var gefinn fullorðnum einstaklingum sem höfðu lokið grunnbólusetningu með 2 skömmtum af Spikevax eða 2 skömmtum af Comirnaty minnst 12 vikum fyrir skráningu í rannsóknina (meðaltal millibils [bil] var 20 [13-26] vikur fyrir Spikevax og 21 [12-41] vika fyrir Comirnaty) og voru ekki með sögu um SARS-CoV-2 sýkingu. JCOVDEN örvaði svörun bindandi mótefna og hlutleysandi gerviveirumótefna gegn viðmiðunarstofninum og delta afbrigðinu hjá einstaklingum sem höfðu fengið grunnbólusetningu með 2 skömmtum af Spikevax (N=49) eða 2 skömmtum af Comirnaty (N=50), samkvæmt mælingu á degi 15 eftir örvunarbólusetningu. JCOVDEN örvaði hlutleysandi gerviveirumótefnasvar gegn ómíkron BA.1 afbrigði hjá einstaklingum sem höfðu fengið grunnbólusetningu með 2 skömmtum af Comirnaty (N=50), samkvæmt mælingu á degi 29.

Ónæmissvörun við örvunarskammti í kjölfar grunnbólusetningar með adenóveiruferju COVID-19 bóluefni

Í COV-BOOST rannsókninni (sjá snið rannsóknar framar) var einnig lagt mat á örvunarskammt af JCOVDEN hjá þátttakendum sem höfðu fengið 2 skammta af Vaxzevria (N=101). Miðgildi millibilsins (fjórðungsbil úrtaks, IQR) var 77 (72-83) dagar á milli seinni skammts og örvunarskammts. JCOVDEN örvaði svörun bindandi mótefna (N=94), hlutleysandi gerviveirumótefna (N=94) og hlutleysandi villigerðarveirumótefna (N=21) gegn viðmiðunarstofninum. Á degi 84 eftir örvunarskammt voru gildi margfeldismeðaltals títra enn hærri en fyrir örvunarskammt. JCOVDEN örvaði einnig hlutleysandi gerviveirumótefnasvar gegn delta afbrigðinu sem metið var á degi 28 (N=90).

Lýsandi gögn úr COV-BOOST rannsókninni og DMID 21-0012 rannsókninni benda til að örvun með JCOVDEN eftir grunnbólusetningu með adenóveiruferju bóluefni leiði til minni mótefnasvörunar samanborið við ósamstæðan örvunarskammt með samþykktu mRNA bóluefni eftir grunnbólusetningu með adenóveiruferju bóluefni. Niðurstöður rannsóknanna benda einnig til að hlutleysandi mótefnatítrar sem náð var 1 mánuði eftir örvun með JCOVDEN í kjölfar grunnbólusetningar með mRNA bóluefni séu sambærilegir við það sem kemur fram eftir samstæðan örvunarskammt með mRNA bóluefni.

<u>Eldri einstaklingar</u>

JCOVDEN var metið hjá einstaklingum 18 ára og eldri. Verkun JCOVDEN var sambærileg milli eldri einstaklinga (≥65 ára) og yngri einstaklinga (18-64 ára).

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á JCOVDEN hjá einum eða fleiri undirhópum barna til að koma í veg fyrir COVID-19 (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Á ekki við.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á eiturverkunum eftir endurtekna skammta og staðbundnu þoli og eiturverkunum á æxlun og þroska.

Eiturverkanir á erfðaefni og krabbameinsvaldandi áhrif

JCOVDEN hefur ekki verið metið með tilliti til eiturverkana á erfðaefni eða krabbameinsvaldandi áhrifa. Ekki er gert ráð fyrir að þættir bóluefnisins hafi eiturverkanir á erfðaefni eða krabbameinsvaldandi áhrif.

Eiturverkanir á æxlun og frjósemi

Eiturverkanir á æxlun og frjósemi hjá kvendýrum voru metnar í sameinaðri rannsókn á fósturvísis-fósturþroska og þroska fyrir og eftir fæðingu hjá kanínum. Í rannsókninni var fyrsta bólusetning JCOVDEN gefin kvenkyns kanínum í vöðva 7 dögun fyrir mökun í skömmtum sem jafngilda 2-földum ráðlögðum skammti hjá mönnum og í kjölfarið tvær bólusetningar með sama skammti á meðgöngu (þ.e. á 6. og 20. degi meðgöngu). Engin áhrif á frjósemi kvendýra, meðgöngu, eða fósturvísis-fósturþroska eða þroska afkvæmis komu fram í tengslum við bóluefnið. SARS-CoV-2 S prótein-sértækur mótefnatítri kom í ljós hjá mæðrum og einnig fóstrum og afkvæmum þeirra sem bendir til að mótefni frá mæðrum hafi borist í fóstur á meðgöngu. Engar upplýsingar liggja fyrir um JCOVDEN varðandi útskilnað bóluefnisins í mjólk.

Að auki gaf hefðbundin rannsókn á eiturverkunum (eftir endurtekna skammta) með JCOVDEN hjá kanínum ekki til kynna áhrif á æxlunarfæri hjá karldýrum sem myndu skerða frjósemi karldýra.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

10 hettuglasa pakkning

2-hydroxypropyl-β-cyclodextrin (HBCD)
Sítrónusýrueinhýdrat
Etanól
Saltsýra (fyrir stillingu á pH)
Polysorbat 80
Natríumklóríð
Natríumhýdroxíð (fyrir stillingu á pH)
Trínatríumsítrat díhýdrat
Vatn fyrir stungulyf

20 hettuglasa pakkning

2-hydroxypropyl-β-cyclodextrin (HBCD)

Sítrónusýrueinhýdrat
Etanól
Saltsýra (fyrir stillingu á pH)
Polysorbat 80
Natríumklóríð
Natríumhýdroxíð (fyrir stillingu á pH)
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf eða þynna.

6.3 Geymsluþol

Órofið hettuglas

2 ár þegar geymt við -25°C til -15°C.

Þegar bóluefnið hefur verið tekið úr frysti má geyma órofið hettuglas í kæli við 2°C til 8°C, varið gegn ljósi, í eitt tímabil sem er allt að 11 mánuðir án þess að fara fram yfir prentaða fyrningardagsetningu (EXP).

Ekki má frysta aftur bóluefni sem hefur þiðnað.

Sjá sérstakar varúðarreglur við geymslu í kafla 6.4.

Opið hettuglas (eftir að stungið hefur verið á hettuglasið)

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika bóluefnisins við notkun, þ.m.t. í flutningi, í 6 klst. við 2°C til 25°C. Út frá örverufræðilegu sjónarmiði á helst að nota bóluefnið strax eftir að stungið hefur verið á hettuglasið; þó má geyma bóluefnið við 2°C til 8°C í að hámarki 6 klst. eða áfram við stofuhita (að hámarki 25°C) í allt að 3 klst. eftir að stungið hefur verið á hettuglasið. Eftir þennan tíma er geymsla við notkun á ábyrgð notanda.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið og flytjið frosið við -25°C til -15°C. Fyrningardagsetning fyrir geymslu við -25°C til -15°C er prentuð á hettuglasið og öskjuna á eftir EXP.

Eftir geymslu í frysti við -25°C til -15°C má þíða bóluefnið við 2°C til 8°C eða við stofuhita:

- við 2°C til 8°C: askja með 10 eða 20 hettuglösum þiðnar á u.þ.b. 13 klst. og stakt hettuglas þiðnar á u.þ.b. 2 klst.
- við stofuhita (að hámarki 25°C): askja með 10 eða 20 hettuglösum þiðnar á u.þ.b. 4 klst. og stakt hettuglas þiðnar á u.þ.b. 1 klst.

Bóluefnið má einnig geyma í kæli eða flytja við 2°C til 8°C í eitt tímabil sem er allt að 11 mánuðir án þess að fara fram yfir upprunalegu fyrningardagsetninguna (EXP). Þegar bóluefnið er flutt í 2°C til 8°C geymslu verður að skrifa uppfærða fyrningardagsetningu á öskjuna og nota skal bóluefnið eða farga því fyrir uppfærðu fyrningardagsetninguna. Strika skal yfir upprunalegu fyrningardagsetninguna. Bóluefnið má einnig flytja við 2°C til 8°C svo framarlega sem geymsluskilyrði (hitastig, tími) séu eins og við á.

Ekki má frysta aftur bóluefni sem hefur þiðnað.

Geymið hettuglösin í upprunalegri öskju til varnar gegn ljósi.

JCOVDEN í órofnu hettuglasi er stöðugt í alls 12 klst. við 9°C til 25°C. Þetta eru ekki ráðlagðar geymslu- eða flutningsaðstæður en geta verið leiðbeinandi við tímabundin frávik á hitastigi meðan á 11 mánaða geymslu við 2°C til 8°C stendur.

Geymsluskilyrði eftir að pakkning lyfsins hefur verið rofin, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

2,5 ml af dreifu í fjölskammta hettuglasi (úr gleri af tegund I) með gúmmítappa (klóróbútýl með húðuðu yfirborði úr flúorfjölliðu), álinnsigli og bláu plastloki. Hvert hettuglas inniheldur 5 skammta sem hver er 0,5 ml.

Pakkning með 10 eða 20 fjölskammta hettuglösum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Leiðbeiningar um meðhöndlun og gjöf

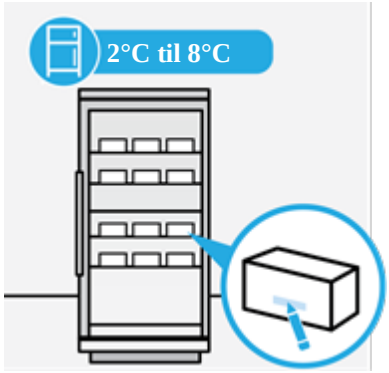
Meðhöndlun bóluefnisins á að vera í höndum heilbrigðisstarfsmanns sem viðhefur smitgát til að viðhalda sæfingu hvers skammts.

- Bóluefnið er tilbúið til notkunar þegar það hefur þiðnað.
- Bóluefnið má afhenda frosið við -25°C til -15°C eða þiðið við 2°C til 8°C.
- Bóluefni sem hefur þiðnað má ekki frysta aftur.
- Geymið hettuglösin í upprunalegri öskju til varnar gegn ljósi og til að skrá á fyrningardagsetningu fyrir mismunandi geymsluskilyrði, ef við á.

a. Geymsla við móttöku bóluefnisins

EF BÓLUEFNIÐ ER MÓTTEKIÐ FROSIÐ VIÐ -25°C til -15°C er hægt að:

EÐA



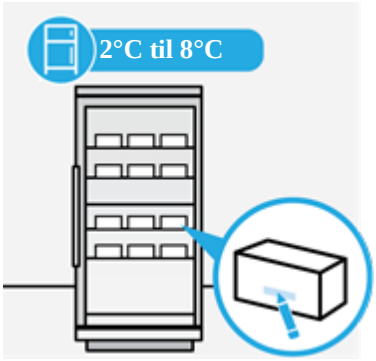
Geyma í frysti

- Bóluefnið má geyma og flytja í frysti við **-25°C til -15°C**.
- Fyrningardagsetning fyrir geymslu er prentuð á hettuglasið og öskjuna á eftir EXP (sjá kafla 6.4).

Geyma í kæli

- Bóluefnið má einnig geyma og flytja við **2°C til 8°C** í eitt tímabil sem er **allt að 11 mánuðir**, án þess að fara fram yfir upprunalegu fyrningardagsetninguna (EXP).
- Þegar bóluefnið er flutt yfir **í kæli í 2°C til 8°C** verður að skrifa uppfærða fyrningar-dagsetningu á öskjuna og nota skal bóluefnið eða farga því fyrir uppfærðu fyrningar-dagsetninguna. **Strika skal yfir upprunalegu fyrningardagsetninguna** (sjá kafla 6.4).

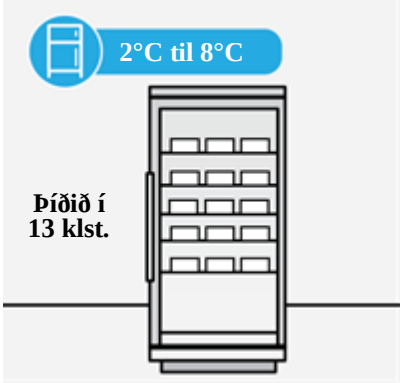
EF BÓLUEFNIÐ ER MÓTTEKIÐ ÞIÐIÐ VIÐ 2°C til 8°C á að geyma það í kæli:



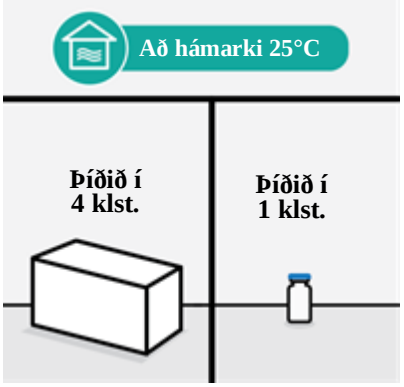
Ekki má frysta aftur bóluefnið ef það er móttekið þiðið við 2°C til 8°C.

Athugið: Ef bóluefnið er móttekið í kæli við 2°C til 8°C á að athuga hvort fyrningardagsetningin hafi verið uppfærð við móttöku hjá dreifingaraðila. Ef nýja EXP dagsetningin finnst ekki hafið þá samband við dreifingaraðila til þess að staðfesta EXP dagsetningu fyrir geymslu í kæli. Skrifið **nýju fyrningardagsetninguna** á öskjuna áður en bóluefnið er látið í kælinn. **Strika skal yfir upprunalegu fyrningardagsetninguna** (sjá kafla 6.4).

b. Við geymslu í frysti á að þíða hettuglösin í kæli eða við stofuhita fyrir gjöf



EÐA



Þíðið í kæli

- Eftir geymslu í frysti við -25°C til -15°C mun askja með 10 eða 20 hettuglösum þiðna á u.þ.b. 13 klst. og stök hettuglös þiðna á u.þ.b. 2 klst. **við 2°C til 8°C**
- Sjá leiðbeiningar í kaflanum „Geyma í kæli“ ef bóluefnið er ekki notað strax.
- Geyma verður hettuglasið í upprunalegu öskjunni til varnar gegn ljósi og til að skrá fyrningardagsetningu á fyrir mismunandi geymsluskilyrði, ef við á.

Bóluefni sem hefur þiðnað má ekki frysta aftur.

Þíðið við stofuhita

- Eftir geymslu í frysti við **-25°C til -15°C** á að þíða öskju með 10 eða 20 hettuglösum eða stök hettuglös við stofuhita að hámarki **25°C**.
- Askja með 10 eða 20 hettuglösum þiðnar á u.þ.b. **4 klst.**
- Stök hettuglös þiðna á u.þ.b. **1 klst.**
- Bóluefnið er stöðugt í alls **12 klst. við 9°C til 25°C**. Þetta eru ekki ráðlagðar geymslu- eða flutningsaðstæður en geta verið leiðbeinandi við tímabundin frávik á hitastigi.
- Sjá leiðbeiningar í kaflanum „Geyma í kæli“ ef bóluefnið er ekki notað strax.

Bóluefni sem hefur þiðnað **má ekki** frysta aftur.

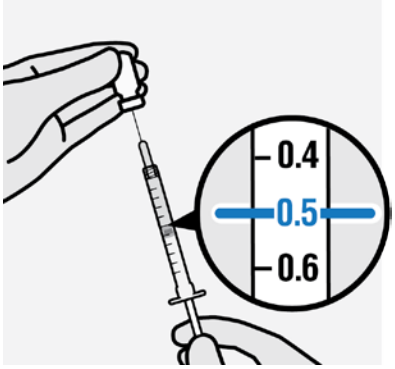
c. Skoðið hettuglasið og bóluefnið

- JCOVDEN er litlaus eða aðeins gulleit, tær til mikið ópallýsandi dreifa (pH 6-6,4).
- Bóluefnið á að skoða fyrir gjöf með tilliti til agna eða óeðlilegs litar.
- Hettuglasið á að skoða fyrir gjöf með tilliti til sprungna eða einhverra frávika, t.d. ef merki eru um að átt hafi verið við glasið. Ekki má gefa bóluefnið ef eitthvað af þessu á við.

d. Undirbúningur og gjöf bóluefnisins

Sveiflið hettuglasinu gætilega

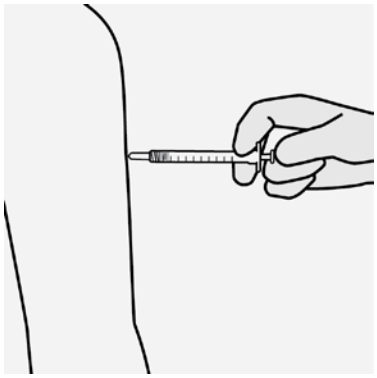
- Áður en skammtur af bóluefninu er gefinn á að sveifla hettuglasinu gætilega **í uppréttri stöðu í 10 sekúndur.**
- **Ekki** hrista.



Dragið upp 0,5 ml

- Notið sæfða nál og sæfða sprautu til að draga upp stakan **0,5 ml** skammt úr fjölskammta hettuglasinu (sjá kafla 4.2).

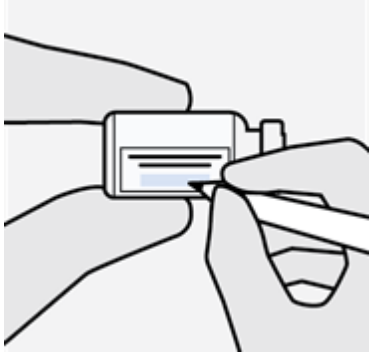
Hægt er að draga upp að hámarki 5 skammta úr fjölskammta hettuglasinu. Ónotuðu bóluefni í hettuglasinu á að farga þegar 5 skammtar hafa verið dregnir upp.



Gefið 0,5 ml með inndælingu

- Gefið **eingöngu með inndælingu í vöðva,** í axlarvöðva í upphandlegg (sjá kafla 4.2).

e. Geymsla eftir að stungið hefur verið á hettuglasið

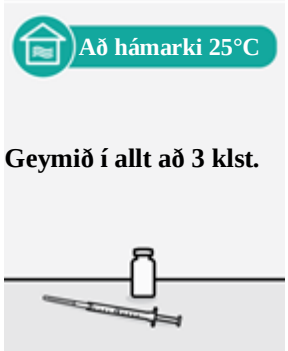


Skráið dagsetningu og tíma þegar á að farga hettuglasinu

- Þegar stungið hefur verið á hettuglas á að skrá hvenær farga á bóluefninu (dagsetningu og tíma) á merkimiða hettuglassins.

- Þegar stungið hefur verið á hettuglasið má geyma bóluefnið við **2°C til 8°C** í **allt að 6 klst**.
- Fargið ef bóluefnið er ekki notað innan þess tíma.

EÐA



- Þegar stungið hefur verið á hettuglasið má geyma bóluefnið við **stofuhita (að hámarki 25°C)** í eitt tímabil sem er **allt að 3 klst**. (sjá kafla 6.3).

⚠ Notið helst strax eftir að stungið hefur verið á hettuglasið í fyrsta sinn.

- Fargið ef bóluefnið er ekki notað innan þess tíma.

f. Förgun

Farga skal öllum bóluefnaleifum eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur um lyfjaúrgang. Ef eitthvað hellist niður á að sótthreinsa með efnum með veirueyðandi virkni gegn adenóveiru.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 11. mars 2021.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 3. janúar 2022.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

07/2024

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu http://www.ema.europa.eu.