

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Nuvaxovid injekčná disperzia
Očkovacia látka proti COVID-19 (rekombinantná, s adjuvans)

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Toto sú viacdávkové injekčné liekovky obsahujúce 5 dávok alebo 10 dávok po 0,5 ml v každej injekčnej liekovke (pozri časť 6.5).

Jedna dávka očkovacej látky (0,5 ml) obsahuje 5 mikrogramov „spike“ proteínu vírusu SARS-CoV-2* a adjuvans Matrix-M.

Adjuvans Matrix-M v jednej dávke (0,5 ml) obsahuje: frakciu A (42,5 mikrogramov) a frakciu C (7,5 mikrogramov) extraktu *Quillaja saponaria* Molina (kvilája mydlová).

*vyrobené technológiou rekombinantnej DNA s použitím bakulovírusového expresného systému v hmyzej bunkovej línii, ktorá je odvodená z buniek Sf9 druhu *Spodoptera frugiperda* (sivkavec).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčná disperzia (injekcia).

Disperzia je bezfarebná až mierne žltá, číra až mierne opalizujúca (pH 7,2).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Nuvaxovid je indikovaný na aktívnu imunizáciu na prevenciu ochorenia COVID-19 spôsobeného vírusom SARS-CoV-2 u osôb vo veku 12 rokov a starších.

Použitie tejto očkovacej látky má byť v súlade s oficiálnymi odporúčaniami.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Primárny očkovací cyklus

Osoby vo veku 12 rokov a staršie

Nuvaxovid sa podáva intramuskulárne ako cyklus 2 dávok po 0,5 ml. Druhú dávku sa odporúča podať 3 týždne po prvej dávke (pozri časť 5.1).

Zameniteľnosť

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o zameniteľnosti Nuvaxovidu s inými očkovacími látkami proti ochoreniu COVID-19 na dokončenie primárneho očkovacieho cyklu. Osoby, ktoré dostali prvú dávku Nuvaxovidu, majú dostať druhú dávku Nuvaxovidu na dokončenie očkovacieho cyklu.

Posilňujúca dávka

Posilňujúca dávka u osôb vo veku 12 rokov a starších

Posilňujúca dávka Nuvaxovidu (0,5 ml) sa môže podať osobám vo veku 12 rokov a starším intramuskulárne približne po 3 mesiacoch od ukončenia primárneho očkovacieho cyklu Nuvaxovidu (homológna posilňujúca dávka).

Nuvaxovid sa takisto môže podať ako posilňujúca dávka osobám vo veku 18 rokov a starším po ukončení primárneho očkovacieho cyklu vykonaného očkovacou látkou obsahujúcou mRNA alebo adenovírusový vektor (heterológna posilňujúca dávka). Interval podávania heterológnej posilňujúcej dávky je rovnaký ako povolený interval podávania posilňujúcej dávky očkovacej látky podávanej pri primárnom očkovaní (pozri časť 5.1).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Nuvaxovidu u detí vo veku menej ako 12 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Populácia starších ľudí

U starších osôb vo veku ≥ 65 rokov nie je potrebná žiadna úprava dávky.

Spôsob podávania

Nuvaxovid je určený len na intramuskulárnu injekciu, najlepšie do deltového svalu ramena.

Očkovaciu látku nepodávajte intravaskulárne, subkutánne ani intradermálne.

Očkovacia látka sa nesmie miešať v tej istej striekačke so žiadnymi inými očkovacími látkami ani liekmi.

Opatrenia, ktoré sa majú urobiť pred podaním očkovacej látky, pozri časť 4.4.

Pokyny týkajúce sa zaobchádzania s očkovacou látkou a jej likvidácie, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Všeobecné odporúčania

Precitlivenosť a anafylaxia

Pri očkovacej látke Nuvaxovid boli hlásené udalosti anafylaxie. V prípade anafylaktickej reakcie po podaní očkovacej látky má byť vždy okamžite dostupné vhodné lekárske ošetrenie a dohľad.

Po očkovaní sa odporúča dôkladné pozorovanie po dobu aspoň 15 minút. Dodatočná dávka očkovacej látky sa nemá podávať osobám, u ktorých sa vyskytla anafylaxia po predchádzajúcej dávke Nuvaxovidu.

Myokarditída a perikarditída

Po očkovaní Nuvaxovidom existuje zvýšené riziko myokarditídy a perikarditídy. Tieto stavy sa môžu rozvinúť už do niekoľkých dní po očkovaní a primárne k nim dochádzalo do 14 dní (pozri časť 4.8). Dostupné údaje naznačujú, že priebeh myokarditídy a perikarditídy po očkovaní sa nelíši od bežnej myokarditídy alebo perikarditídy.

Zdravotnícki pracovníci musia sledovať prejavy a príznaky myokarditídy a perikarditídy. Očkované osoby (vrátane rodičov alebo opatrovateľov) musia byť poučené, aby okamžite vyhľadali lekársku pomoc, ak sa u nich po očkovaní objavia príznaky indikujúce myokarditídu alebo perikarditídu, ako je (akútna a pretrvávajúca) bolesť na hrudníku, dýchavičnosť alebo búšenie srdca po očkovaní.

Zdravotnícki pracovníci sa musia pri diagnostikovaní a liečbe tohto stavu riadiť odporúčanými postupmi a/alebo ich musia konzultovať so špecialistami.

Reakcie súvisiace s úzkosťou

V súvislosti s očkovaním sa ako psychogénna odpoveď na vpich ihly môžu vyskytnúť reakcie súvisiace s úzkosťou vrátane vazovagálnych reakcií (synkopa), hyperventilácie alebo reakcií súvisiacich so stresom. Je dôležité urobiť opatrenia, aby nedošlo k úrazu v dôsledku zamedlenia.

Súbežné ochorenie

Očkovanie sa musí odložiť u osôb závažným akútnym ochorením s horúčkou alebo akútnou infekciou. Prítomnosť miernej infekcie a/alebo nízkej horúčky nemá byť dôvodom na odloženie očkovania.

Trombocytopénia a poruchy koagulácie

Tak ako pri iných intramuskulárnych injekciách sa má očkovacia látka podávať s opatrnosťou u osôb dostávajúcich antikoagulačnú liečbu alebo u osôb s trombocytopéniou alebo akoukoľvek poruchou koagulácie (ako je napr. hemofília), pretože po intramuskulárnom podaní sa u týchto osôb môže vyskytnúť krvácanie alebo tvorba modrín.

Osoby s oslabeným imunitným systémom

Účinnosť, bezpečnosť a imunogenicitu očkovacej látky sa hodnotili u obmedzeného počtu osôb s oslabeným imunitným systémom. Účinnosť Nuvaxovidu môže byť nižšia u osôb s potlačenou imunitou.

Trvanie ochrany

Trvanie ochrany, vyvolanej očkovacou látkou, nie je známe, keďže sa stále stanovuje v prebiehajúcich klinických skúšaniach.

Obmedzenia účinnosti očkovacej látky

Jednotlivci nemusia byť plne chránení pred uplynutím minimálne 7 dní po podaní druhej dávky. Tak ako každá očkovacia látka, ani očkovanie očkovacou látkou Nuvaxovid nemusí chrániť každého, kto ju dostane.

Pomocné látky

Sodík

Táto očkovacia látka obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Draslík

Táto očkovacia látka obsahuje menej ako 1 mmol (39 mg) draslíka v jednej dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo draslíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Súbežné podávanie Nuvaxovidu s inaktivovanými očkovacími látkami proti chrípke bolo hodnotené u obmedzeného počtu účastníkov v prieskumnom vedľajšom klinickom skúšaní, pozri časť 4.8 a časť 5.1.

Odpoveď väzobnej protilátky proti SARS-CoV-2 bola nižšia, keď sa Nuvaxovid podával súbežne s inaktivovanou očkovacou látkou proti chrípke. Klinický význam tohto zistenia nie je známy.

Súbežné podávanie Nuvaxovidu s inými očkovacími látkami sa neskúmalo.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Skúsenosti s použitím Nuvaxovidu u gravidných žien sú obmedzené. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky na graviditu, embryofetálny vývin, pôrod alebo postnatálny vývin, pozri časť 5.3.

Podávanie Nuvaxovidu počas gravidity sa môže zväziť, len ak potenciálne prínosy prevažujú nad akýmkoľvek potenciálnymi rizikami pre matku a plod.

Dojčenie

Nie je známe, či sa Nuvaxovid vylučuje do ľudského mlieka.

Nepredpokladá sa žiadny účinok na dojčeného novorodenca/dojča, pretože systémová expozícia dojčiacej ženy Nuvaxovidu je zanedbateľná.

Fertilita

Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity, pozri časť 5.3.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Nuvaxovid nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Niektoré účinky uvedené v časti 4.8 „Nežiaduce účinky“ však môžu dočasne ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu po absolvovaní primárneho očkovacieho cyklu

Účastníci vo veku 18 rokov a starší

Bezpečnosť Nuvaxovidu bola hodnotená v predbežnej analýze spojených údajov z 5 prebiehajúcich klinických skúšaní vykonaných v Austrálii, Juhoafrickej republike, Spojenom kráľovstve, Spojených štátoch amerických a Mexiku. V čase analýzy dostalo spolu 49 950 účastníkov vo veku 18 rokov a starších najmenej jednu dávku z dvoj dávkového primárneho očkovacieho cyklu Nuvaxovidu (n = 30 058) alebo placebo (n = 19 892). V čase očkovania bol medián veku 48 rokov (rozsah 18 až 95 rokov). Medián trvania ďalšieho sledovania bol 70 dní po 2. dávke, pričom 32 993 (66 %) účastníkov dokončilo viac ako 2 mesiace ďalšieho sledovania po 2. dávke.

Na základe spojených údajov o reaktogenite, ktoré zahŕňajú účastníkov vo veku 18 rokov a starších zaradených do dvoch štúdií fázy 3, ktorí dostali akúkoľvek dávku Nuvaxovidu (n=20 055) alebo placebo (n=10 561), boli najčastejšími nežiaducimi reakciami citlivosť v mieste vpichu (75 %), bolesť v mieste vpichu (62 %), únava (53 %), myalgia (51 %), bolesť hlavy (50 %), malátnosť (41 %), artralgia (24 %) a nevoľnosť alebo vracanie (15 %). Nežiaduce reakcie boli zvyčajne mierne až stredne závažné s mediánom trvania 2 dni alebo nižším pre lokálne udalosti a 1 deň alebo nižším pre systémové udalosti po očkovaní.

Celkovo bol výskyt nežiaducich reakcií vyšší v mladších vekových skupinách: výskyt citlivosti v mieste vpichu, bolesti v mieste vpichu, únavy, myalgie, bolesti hlavy, malátnosti, artralgie a nevoľnosti alebo vracania bol vyšší u dospelých vo veku od 18 do menej než 65 rokov ako u dospelých vo veku 65 rokov a starších.

Lokálne a systémové nežiaduce reakcie boli častejšie hlásené po 2. dávke než po 1. dávke.

Registrované inaktivované očkovacie látky proti sezónnej chrípke boli súbežne podané účastníkom v ten istý deň ako 1. dávka Nuvaxovidu (n=217) alebo placebo (n=214) do deltového svalu ramena na opačnej strane u 431 účastníkov zaradených do prieskumnej vedľajšej štúdie fázy 3 (2019nCoV-302). Frekvencia lokálnych a systémových nežiaducich reakcií v populácii vedľajšej štúdie chrípky bola vyššia ako v populácii hlavnej štúdie po 1. dávke u pacientov dostávajúcich Nuvaxovid aj placebo.

Dospievajúci vo veku od 12 do 17 rokov

Bezpečnosť Nuvaxovidu u dospievajúcich bola hodnotená v predbežnej analýze rozšírenej pediatrickej časti prebiehajúcej, multicentrickej, randomizovanej, pre pozorovateľov zaslepenej, placebo kontrolovanej štúdie fázy 3 (klinické skúšanie 2019nCoV-301). Údaje o bezpečnosti sa získavali u 2232 účastníkov vo veku od 12 do 17 rokov bez potvrdennej infekcie SARS CoV-2 alebo s potvrdenou infekciou SARS CoV-2 v Spojených štátoch amerických, ktorým bola podaná najmenej jedna dávka Nuvaxovidu (n = 1487) alebo placebo (n = 745). Demografické charakteristiky u účastníkov, ktorým bol podávaný Nuvaxovid, boli podobné ako u účastníkov, ktorým bolo podávané placebo.

Najčastejšími nežiaducimi reakciami boli citlivosť v mieste podania injekcie (71 %), bolesť v mieste podania injekcie (67 %), bolesť hlavy (63 %), myalgia (57 %), únava (54 %), malátnosť (43 %), nevoľnosť alebo vracanie (23 %), artralgia (19 %) a pyrexia (17 %). Horúčka bola u dospievajúcich vo veku od 12 do 17 rokov pozorovaná častejšie než u dospelých, pričom frekvencia bola veľmi častá po druhej dávke u dospievajúcich. Nežiaduce reakcie boli zvyčajne mierne až stredne závažné, pričom medián dĺžky ich trvania po očkovaní bol najviac 2 dni v prípade lokálnych udalostí a najviac 1 deň v prípade systémových udalostí.

Súhrn bezpečnostného profilu po posilňujúcej dávke

Účastníci vo veku 18 rokov a starší

V nezávislej klinickej štúdii (klinická štúdia CoV-BOOST, EudraCT 2021-002175-19) hodnotiacej podávanie posilňujúcej dávky Nuvaxovidu osobám, ktoré absolvovali primárnu vakcináciu schválenou očkovacou látkou proti COVID-19 obsahujúcou mRNA alebo adenovírusový vektor, neboli zistené žiadne nové bezpečnostné obavy.

Bezpečnosť a imunogenita posilňujúcej dávky Nuvaxovidu bola hodnotená v prebiehajúcej multicentrickej, randomizovanej, placebo kontrolovanej, klinickej štúdii fázy 3 (klinická štúdia 2019nCoV-301) zaslepenej pre pozorovateľa. Celkovo 12 777 účastníkom bola podaná posilňujúca dávka vakcíny približne po 6 mesiacoch od podania dvojdávkového primárneho cyklu (stredný interval medzi dokončením primárneho cyklu a posilňujúcou dávkou 11 mesiacov). Z 12 777 účastníkov, ktorým bola podaná posilňujúca dávka, nedostalo vo všetkých troch dávkach Nuvaxovid 39 účastníkov. Analýzy bezpečnosti zahŕňali hodnotenie lokálnych a systémových nežiaducich reakcií, ktorých hlásenie sa vyžadovalo, do 7 dní po posilňovacej dávke u účastníkov, ktorí vyplnili elektronický denník (n=10 137).

Najčastejšími nežiaducimi reakciami, ktorých hlásenie sa vyžadovalo, boli citlivosť v mieste podania injekcie (73 %), bolesť v mieste podania injekcie (61 %), únava (52 %), bolesť svalov (51 %), bolesť hlavy (45 %), malátnosť (40 %) a bolesť kĺbov (26 %).

Dospievajúci vo veku od 12 do 17 rokov

Bezpečnosť posilňujúcej dávky Nuvaxovidu bola hodnotená v predbežnej analýze prebiehajúcej, štúdie fázy 3 (klinická štúdia 2019nCoV-301). Celkovo 1 499 účastníkom bola podaná posilňujúca dávka približne po 9 mesiacoch od podania 2 dávky primárneho cyklu. Podskupina 220 účastníkov, ktorým bola podaná posilňujúca dávka, bola hodnotená na nežiaduce reakcie, ktorých hlásenie sa vyžadovalo, do 7 dní od podania posilňujúcej dávky (ad súbor na analýzu bezpečnosti posilňujúcej dávky), z ktorých 190 vyplnilo elektronický denník.

Nežiaduce reakcie, ktorých hlásenie sa vyžadovalo, sa vyskytli vo vyšších frekvenciách a stupňoch závažnosti u dospievajúcich pacientov v porovnaní s dospelou populáciou. Najčastejšími nežiaducimi reakciami, ktorých hlásenie sa vyžadovalo, boli citlivosť v mieste podania injekcie (72 %), bolesť hlavy (68 %), únava (66 %), bolesť v mieste podania injekcie (64 %), bolesť svalov (62 %), malátnosť (47 %) a nauzea/vracanie (26 %), pričom stredná hodnota ich trvania bola od 1 do 2 dní od očkovania. U účastníkov neboli od času podania posilňovacej dávky do 28 dní po podaní zaznamenané žiadne nové obavy týkajúce sa bezpečnosti.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie pozorované počas klinických štúdií sú uvedené nižšie podľa nasledujúcich kategórií frekvencie:

veľmi časté ($\geq 1/10$),
 časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$),
 menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$),
 zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$),
 veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$),
 neznáme: z dostupných údajov.

V každej frekvenčnej skupine sú nežiaduce reakcie zoradené s klesajúcou závažnosťou.

Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie z klinických skúšaní s Nuvaxovidom a skúsenosti po jeho uvedení na trh u osôb vo veku 12 rokov a starších

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Veľmi časté ($\geq 1/10$)	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$)	Zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$)	Neznáme (z dostupných údajov)
Poruchy krvi a lymfatického systému			Lymfadenopatia		
Poruchy imunitného systému					Anafylaxia
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy				Parestézia Hypestézia
Poruchy srdca a srdcovej činnosti					Myokarditída Perikarditída
Poruchy ciev			Hypertenzia ^d		
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nevoľnosť alebo vracanie ^a				
Poruchy kože a podkožného tkaniva			Vyrážka Erytém Pruritus Žihľavka		

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Myalgia ^a Artralgia ^a				
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Citlivosť v mieste vpichu ^a Bolesť v mieste vpichu ^a Únava ^a Malátnosť ^{a,b}	Začervenanie v mieste vpichu ^{a,c} Opuch v mieste vpichu ^a Pyrexia ^c Bolesť v končatine	Pruritus v mieste vpichu Zimnica	Teplo v mieste podania injekcie	

a Vyššie frekvencie týchto udalostí boli pozorované po druhej dávke.

b Tento pojem zahŕňa aj udalosti hlásené ako ochorenie podobné chrípke.

c Tento pojem zahŕňa začervenanie v mieste vpichu aj erytém v mieste vpichu (častý).

d Hypertenzia nebola hlásená u dospievajúcich vo veku od 12 do 17 rokov v klinickom skúšaní.

e Pyrexia bola u dospievajúcich vo veku od 12 do 17 rokov pozorovaná častejšie než u dospelých, pričom frekvencia bola veľmi častá po druhej dávke u dospievajúcich.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

V klinických skúšaní sa pozoroval zvýšený výskyt hypertenzie po očkovaní Nuvaxovidom (n = 46, 1,0 %) v porovnaní s placebom (n = 22, 0,6 %) u starších dospelých v priebehu 3 dní po očkovaní.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V a uviedli číslo šarže, ak je dostupné.

4.9 Predávkovanie

Nebol hlásený žiadny prípad predávkovania. V prípade predávkovania sa odporúča monitorovanie životných funkcií a prípadná symptomatická liečba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Očkovacia látka, proteínová podskupina, ATC kód: J07BN04

Mechanizmus účinku

Nuvaxovid sa skladá z purifikovaného rekombinantného „spike“ (S) proteínu vírusu SARS-CoV-2 plnej dĺžky, ktorý je stabilizovaný vo svojej predfúznej konformácii. Pridanie adjuvantu Matrix-M na báze saponínu uľahčuje aktiváciu buniek vrodeneho imunitného systému, čo zvyšuje rozsah imunitnej odpovede špecifickej pre proteín S. Tieto dve zložky očkovacej látky vyvolávajú imunitnú odpoveď B-buniek a T-buniek na proteín S, a to vrátane neutralizujúcich protilátok, ktoré môžu prispievať k ochrane pred ochorením COVID-19.

Klinická účinnosť

Primárny cyklus

Klinická účinnosť, bezpečnosť a imunogenicitu Nuvaxovidu sa hodnotia v dvoch hlavných, placebom kontrolovaných štúdiách fázy 3: štúdia 1 (2019nCoV-301) prebiehajúca v Severnej Amerike a štúdia 2 (2019nCoV-302) prebiehajúca v Spojenom kráľovstve, a v štúdii fázy 2a/b: štúdia 3 prebiehajúca v Juhoafrickej republike.

Štúdia 1 (2019nCoV-301)

Štúdia 1 je prebiehajúca, multicentrická, randomizovaná, pre pozorovateľov zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia fázy 3 s hlavnou štúdiou u dospelých účastníkov vo veku 18 rokov a starších prebiehajúcou v Spojených štátoch amerických a Mexiku a s pediatrickým rozšírením u účastníkov vo veku 12 až 17 rokov prebiehajúcou v Spojených štátoch amerických.

Účastníci vo veku 18 rokov a starší

Po zaradení boli účastníci v hlavnej štúdii u dospelých stratifikovaní podľa veku (18 až 64 rokov a $\geq$ 65 rokov) a zaradení v pomere 2 : 1 do skupiny s Nuvaxovidom alebo placebom. Zo štúdie boli vylúčení účastníci, ktorí mali výrazne narušenú imunitu z dôvodu ochorenia spôsobujúceho imunitnú nedostatočnosť alebo chemoterapie pri aktívnej rakovine, dostávali dlhodobú imunosupresívnu liečbu alebo užívali imunoglobulín alebo produkty vyrobené z krvi počas predchádzajúcich 90 dní, boli tehotné alebo dojčili, alebo mali v anamnéze laboratórne potvrdený COVID-19. Účastníci s klinicky stabilným pridruženým ochorením boli do štúdie zaradení, rovnako ako účastníci s dostatočne kontrolovanou infekciou HIV.

Zaradenie dospelých do štúdie bolo dokončené vo februári 2021. Účastníci budú ďalej sledovaní počas 24 mesiacov od druhej dávky s cieľom vyhodnotiť bezpečnosť a účinnosť proti ochoreniu COVID-19. Po zhromaždení dostatočných údajov o bezpečnosti na podporu žiadosti o registráciu vakcíny na núdzové použitie boli počiatoční príjemcovia placeba pozvaní, aby dostali dve injekcie Nuvaxovidu s odstupom 21 dní, a počiatoční príjemcovia Nuvaxovidu boli pozvaní, aby dostali dve injekcie placeba s odstupom 21 dní („zaslepené prekríženie“). Všetkým účastníkom bola ponúknutá možnosť pokračovať v ďalšom sledovaní v rámci štúdie.

Populácia na analýzu primárnej účinnosti (nazývaná súbor na analýzu účinnosti podľa protokolu [PP-EFF]) zahŕňala 25 452 účastníkov, ktorí dostali buď Nuvaxovid ($n = 17\,312$), alebo placebo ($n = 8\,140$), dostali dve dávky (1. dávka v 0. deň, 2. dávka v 21. deň, medián 21 dní [medzikvartilové rozpätie IQR 21 – 23 dní], rozsah 14 – 60 dní), nedošlo u nich k odchýlke od protokolu, ktorá by ich zo súboru vylučovala, a neobjavil sa u nich dôkaz o infekcii SARS-CoV-2 počas 7 dní po druhej dávke.

Demografické a východiskové charakteristiky boli vyvážené medzi účastníkmi, ktorí dostali Nuvaxovid, a tými, ktorí dostali placebo. V súbore na analýzu PP-EFF bol u účastníkov, ktorí dostali Nuvaxovid, medián veku 47 rokov (rozsah: 18 až 95 rokov), 88 % ($n = 15\,264$) bolo vo veku 18 až 64 rokov a 12 % ($n = 2\,048$) vo veku 65 rokov a starších, 48 % bolo žien, 94 % bolo zo Spojených štátov amerických a 6 % z Mexika, 76 % bolo belochov, 11 % černochoch alebo Afroameričanov, 6 % amerických indiánov (vrátane pôvodných obyvateľov Ameriky) alebo pôvodných obyvateľov Aljašky, 4 % Ázijcov a 22 % Hispáncov alebo Latinskoameričanov. Najmenej jedno pridružené ochorenie alebo charakteristika životného štýlu spojená so zvýšeným rizikom závažného priebehu COVID-19 bola prítomná u 16 493 (95 %) účastníkov. K pridruženým ochoreniam patrili: obezita (index telesnej hmotnosti (BMI) ≥ 30 kg/m²), chronické ochorenie pľúc, diabetes mellitus 2. typu, kardiovaskulárne ochorenie, chronické ochorenie obličiek alebo vírus ľudskej imunodeficiencie (HIV). Medzi ďalšie vysokorizikové charakteristiky patrili vek ≥ 65 rokov (s alebo bez pridruženého ochorenia) alebo vek < 65 rokov s pridruženým ochorením a/alebo so životnými alebo pracovnými podmienkami, ktoré zahŕňajú známu častú expozíciu vírusu SARS-CoV-2 alebo husto zaľudneným priestorom.

Prípady ochorenia COVID-19 boli potvrdené polymerázovou reťazovou reakciou (PCR) v centrálnom laboratóriu. Účinnosť očkovacej látky je uvedená v tabuľke 2.

Tabuľka 2: Účinnosť očkovacej látky proti ochoreniu COVID-19 potvrdenému PCR s nástupom od 7 dní po druhom očkovaní¹ – súbor na analýzu PP-EFF, štúdia 2019nCoV-301

Podskupina	Nuvaxovid			Placebo			% účinnosť očkovacej látky (95 % IS)
	Účastníci N	Prípady COVID- 19 n (%) ²	Miera výskytu za rok na 1 000 ľudí ²	Účastníci N	Prípady COVID- 19 n (%) ³	Miera výskytu za rok na 1 000 ľudí ²	
Primárny ukazovateľ účinnosti							
Všetci účastníci	17 312	14 (0,1)	3,26	8 140	63 (0,8)	34,01	90,4 % (82,9, 94,6) ^{3,4}

¹ Účinnosť očkovacej látky (VE) hodnotená u účastníkov bez závažných odchýlok od protokolu, ktorí sú séronegatívni (pre SARS-CoV-2) vo východiskovom stave a nemajú laboratórne potvrdenú aktuálnu infekciu SARS-CoV-2 s nástupom príznakov do 6 dní po druhej dávke a ktorí dostali kompletný predpísaný režim skúšanej očkovacej látky.

² Priemerná miera výskytu ochorenia za rok u 1 000 ľudí.

³ Na základe log-lineárneho modelu miery výskytu infekcie COVID-19 potvrdenej PCR s použitím Poissonovej regresie s liečebnou skupinou a vekovou vrstvou ako fixnými efektami a robustnou chybovou odchýlkou, kde $VE = 100 \times (1 - \text{relatívne riziko})$ (Zou 2004).

⁴ Splnené kritérium primárneho ukazovateľa účinnosti pre úspech so spodným hraničným intervalom spoľahlivosti (LBCI) > 30 % v plánovanej primárnej potvrdzujúcej analýze.

Účinnosť očkovacej látky Nuvaxovid pri prevencii nástupu ochorenia COVID-19 od siedmeho dňa po 2. dávke bola 90,4 % (95 % IS, 82,9, 94,6). V súbore na analýzu PP-EFF neboli u 17 312 účastníkov dostávajúcich Nuvaxovid hlásené žiadne prípady závažného ochorenia COVID-19 v porovnaní so 4 prípadmi závažného ochorenia COVID-19 hlásenými u 8 140 účastníkov dostávajúcich placebo.

Analýzy primárneho ukazovateľa účinnosti v podskupinách preukázali podobné bodové odhady účinnosti pre mužov a ženy a rasové skupiny, ako aj naprieč účastníkmi s pridruženými ochoreniami spojenými s vysokým rizikom závažného priebehu ochorenia COVID-19. Neboli zaznamenané žiadne významné rozdiely v celkovej účinnosti očkovacej látky u účastníkov so zvýšeným rizikom závažného priebehu ochorenia COVID-19 vrátane tých, ktorí mali 1 alebo viac pridružených ochorení zvyšujúcich riziko závažného priebehu ochorenia COVID-19 (napr. BMI ≥ 30 kg/m² chronické ochorenie pľúc, diabetes mellitus 2. typu, kardiovaskulárne ochorenie a chronické ochorenie obličiek).

Výsledky účinnosti zodpovedajú zaradeniu účastníkov do štúdie prebiehajúcej v časovom období, kedy v oboch krajinách (USA a Mexiko), kde sa štúdia uskutočnila, prevažne cirkulovali kmene klasifikované ako varianty vyvolávajúce obavy alebo varianty záujmu. Údaje zo sekvenovania boli k dispozícii pre 61 zo 77 zaznamenaných prípadov ochorenia COVID-19 (79 %). Z nich bolo 48 zo 61 (79 %) identifikovaných ako varianty vyvolávajúce obavy alebo varianty záujmu. Najčastejšie identifikované varianty vyvolávajúce obavy boli alfa s 31/61 prípadmi (51 %), beta (2/61, 4 %) a gama (2/61, 4 %), zatiaľ čo najčastejšími variantmi záujmu boli iota s 8/61 prípadmi (13 %) a epsilon (3/61, 5 %).

Účinnosť u dospelých vo veku od 12 do 17 rokov

Hodnotenie účinnosti a imunogenicity Nuvaxovidu u dospelých účastníkov vo veku od 12 do 17 rokov sa vykonávalo v Spojených štátoch amerických v rozšírenej pediatrickej časti prebiehajúceho, multicentrického, randomizovaného, pre pozorovateľov zaslepeného, placebo kontrolovaného klinického skúšania fázy 3 2019nCoV-301. Celkovo 1 799 účastníkov, ktorým bolo v pomere 2 : 1 pridelené podávanie dvoch dávok Nuvaxovidu (n = 1205) alebo placebo (n = 594) intramuskulárnou injekciou s časovým odstupom 21 dní, predstavovalo populáciu na analýzu účinnosti podľa protokolu. Účastníci s potvrdenou infekciou alebo predchádzajúcou infekciou spôsobenou SARSCoV-2 v čase randomizácie neboli zahrnutí do analýzy primárnej účinnosti.

Zaťažovanie dospelých bolo dokončené v júni 2021. Účastníci boli ďalej sledovaní po dobu najviac 24 mesiacov po druhej dávke s cieľom zhodnotiť bezpečnosť, účinnosť a imunogenicitu proti COVID-19. Po 60-dňovom bezpečnostnom sledovaní dostali počiatoční dospelí príjemcovia

placeba možnosť podania dvoch injekcií Nuvaxovidu s časovým odstupom 21 dní, a počiatoční príjemcovia Nuvaxovidu dostali možnosť podania dvoch injekcií placebo s časovým odstupom 21 dní („zaslepené prekríženie“). Všetkým účastníkom bola ponúknutá možnosť pokračovať v ďalšom sledovaní v rámci klinickej štúdie.

Ochorenie COVID-19 bolo definované ako prvá epizóda mierneho, stredne závažného alebo závažného ochorenia COVID-19 potvrdeného PCR testom najmenej s jedným vopred definovaným príznakom v rámci každej kategórie závažnosti. Mierne ochorenie COVID-19 bolo definované ako horúčka, novo prepuknutý kašeľ alebo najmenej 2 ďalšie príznaky ochorenia COVID-19.

Bolo 20 prípadov symptomatického mierneho ochorenia COVID-19 potvrdeného PCR testom (Nuvaxovid, $n = 6$ [0,5 %]; placebo, $n = 14$ [2,4 %]), čo viedlo k odhadu účinnosti v danom bode 79,5 % (95 % IS: 46,8 %, 92,1 %).

V čase tejto analýzy bol sledovaný variant (VOC) delta (B.1.617.2 a rodové línie AY) prevládajúcim variantom šíriacim sa v USA a predstavoval všetky prípady, z ktorých sú k dispozícii údaje zo sekvenovania (11/20, 55 %).

Imunogenicitu u dospievajúcich vo veku od 12 do 17 rokov Analýza odpovede neutralizačných protilátok proti SARS-CoV-2 po 14 dňoch od podania 2. dávky (35. deň) sa vykonala u dospievajúcich účastníkov séronegatívnych na nukleoproteín anti-SARS-CoV-2 (NP) a PCR-negatívnych účastníkov pred liečbou. Odpovede neutralizačných protilátok sa porovnávali s výsledkami pozorovanými u séronegatívnych/PCR-negatívnych dospelých účastníkov vo veku od 18 do 25 rokov v rámci hlavného klinického skúšania u dospelých (populácia na analýzu imunogenicity podľa protokolu (PP-IMM)), ako sa uvádza v tabuľke 3. Na neinferiornosť sa vyžadovalo splnenie nasledujúcich troch kritérií: spodná hranica dvojstranného 95 % IS pri pomere geometrického priemeru titrov (GMT) (GMT pri veku od 12 do 17 rokov/GMT pri veku od 18 do 25 rokov) $> 0,67$; odhad v danom bode pomeru GMT $\geq 0,82$; a spodná hranica dvojstranného 95 % IS pri rozdieli pomerov sérokonverzie (SCR) (SCR pri veku od 12 do 17 rokov mínus SCR pri veku od 18 do 25 rokov) $> -10\%$. Tieto kritériá neinferiornosti boli splnené.

Tabuľka 3: Upravený pomer geometrickej strednej hodnoty analýzy mikroneutralizácie týkajúcej sa titrov neutralizačných protilátok proti vírusu SARS-CoV-2 divokého typu v 35. deň celkovo a podľa vekovej skupiny (súbor na analýzu PP-IMM)¹

Analýza	Časový bod	Pediatrické rozšírenie (12 až 17 rokov) N = 390	Hlavná štúdia u dospelých (18 až 25 rokov) N = 416	12 až 17 rokov v porovnaní s 18 až 25 rokov
		GMT 95 % IS ²	GMT 95 % IS ²	GMR 95 % IS ²
Mikroneutralizácia (1/riedenie)	35. deň (14 dní od podania 2. dávky)	3 859,6 (3 422,8; 4 352,1)	2 633,6 (2 388,6; 2 903,6)	1,46 (1,25; 1,71) ³

Skratky: ANCOVA = analýza kovariancie; IS = interval spoľahlivosti; GMR = pomer GMT, ktorý je definovaný ako pomer 2 GMT na porovnanie 2 kohort podľa veku; GMT = geometrický priemer titrov; LLOQ = lower limit of quantitation = dolný limit vyčíslenia; MN = mikroneutralizácia; N = počet účastníkov v súbore na príslušnú analýzu PP-IMM v každej časti klinického skúšania s neabsentujúcou odpoveďou pri každej návšteve; PP-IMM = imunogenicitu podľa protokolu; SARS-CoV-2 = závažný akútny respiračný syndróm koronavírus 2.

¹ Tabuľka zahŕňa iba účastníkov v skupine s účinnou očkovacou látkou.

² Vykonali sa ANCOVA s kohortou podľa veku ako hlavný účinok a východiskové neutralizačné protilátky v MN analýze ako kovariát na získanie odhadu GMR. Jednotlivé hodnoty odpovede zaznamenané ako nedosahujúce LLOQ boli nastavené ak polovičné LLOQ.

³ Predstavuje (n_1 , n_2) populácie definované ako:

n_1 = počet účastníkov v hlavnej štúdiu u dospelých (18 až 25 rokov) s neabsentujúcim výsledkom neutralizačných

protilátok

n2 = počet účastníkov v pediatrickom rozšírení (12 až 17 rokov) s neabsentujúcim výsledkom neutralizačných protilátok

Štúdia 2 (2019nCoV-302)

Štúdia 2 bola multicentrická, randomizovaná, pre pozorovateľov zaslepená, placebo kontrolovaná štúdia fázy 3 na účastníkoch vo veku 18 až 84 rokov prebiehajúca v Spojenom kráľovstve. Po zaradení boli účastníci stratifikovaní podľa veku (18 až 64 rokov, 65 až 84 rokov) do skupiny s Nuvaxovidom alebo placebo. Zo štúdie boli vylúčení účastníci, ktorí mali výrazne narušenú imunitu z dôvodu ochorenia spôsobujúceho imunitnú nedostatočnosť, aktuálnej diagnózy či liečby rakoviny, autoimunitného ochorenia/stavu, dostávali dlhodobú imunosupresívnu liečbu alebo užívali imunoglobulín alebo produkty vyrobené z krvi počas predchádzajúcich 90 dní, mali poruchu krvácania alebo nepretržite užívali antikoagulanty, mali v anamnéze alergické reakcie a/alebo anafylaxiu, boli tehotné alebo mali v anamnéze laboratórne potvrdený COVID-19. Zaradení boli účastníci s klinicky stabilným ochorením definovaným ako ochorenie, ktoré si nevyžaduje významnú zmenu v liečbe alebo hospitalizáciu z dôvodu zhoršenia ochorenia počas 4 týždňov pred zaradením. Účastníci so známou stabilnou infekciou HIV, vírusom hepatitídy C (HCV) alebo vírusom hepatitídy B (HBV) neboli zo štúdie vylúčení.

Zaradovanie do štúdie bolo dokončené v novembri 2020. Účastníci boli ďalej sledovaní počas 12 mesiacov od primárneho cyklu očkovania s cieľom vyhodnotiť bezpečnosť a účinnosť proti ochoreniu COVID-19.

Súbor na analýzu primárnej účinnosti (PP-EFF) zahŕňal 14 039 účastníkov, ktorí dostali buď Nuvaxovid (n=7 020), alebo placebo (n=7 019), dostali dve dávky (1. dávka v 0. deň, 2. dávka v mediáne 21. deň (IQR 21 – 23 dní], rozsah 16 – 45 dní), nedošlo u nich k odchýlke od protokolu, ktorá by ich zo súboru vylučovala, a neobjavil sa u nich dôkaz o infekcii SARS-CoV-2 počas 7 dní po druhej dávke.

Demografické a východiskové charakteristiky boli vyvážené medzi účastníkmi, ktorí dostali Nuvaxovid, a tými, ktorí dostali placebo. V súbore na analýzu PP-EFF pre účastníkov, ktorí dostali Nuvaxovid, bol medián veku 56,0 roka (rozsah: 18 až 84 rokov), 72 % (n=5 067) bolo vo veku 18 až 64 rokov a 28 % (n=1 953) vo veku 65 až 84 rokov, 49 % bolo žien, 94 % bolo belochov, 3 % Ázijcov, 1 % malo viacero rás, < 1 % bolo černochoch alebo Afroameričanov a < 1 % bolo Hispáncov alebo Latinskoameričanov, 45 % malo aspoň jedno pridružené ochorenie.

Tabuľka 4: Analýza účinnosti očkovacej látky proti ochoreniu COVID-19 potvrdenému PCR s nástupom najmenej 7 dní po druhom očkovaní – (populácia PP-EFF): Štúdia 2 (2019nCoV-302)

Podskupina	Nuvaxovid			Placebo			% účinnosť očkovacej látky (95 % IS)
	Účastníci N	Prípady COVID- 19 n (%)	Miera výskytu za rok na 1 000 ľudí ¹	Účastníci N	Prípady COVID- 19 n (%)	Miera výskytu za rok na 1 000 ľudí ¹	
Primárny ukazovateľ účinnosti							
Všetci účastníci	7 020	10 (0,1)	6,53	7 019	96 (1,4)	63,43	89,7 % (80,2, 94,6) ^{2,3}
Analýzy primárneho ukazovateľa účinnosti v podskupinách							
Vek 18 až 64 rokov	5 067	9 (0,2)	12,30	5 062	87 (1,7)	120,22	89,8 % (79,7, 94,9) ²
Vek 65 až 84 rokov	1 953	1 (0,10) ²	---	1 957	9 (0,9) ²	---	88,9 % (20,2, 99,7) ⁴

¹ Priemerná miera výskytu ochorenia za rok u 1 000 ľudí.

² Na základe log-lineárneho modelu výskytu s použitím modifikovanej Poissonovej regresie s logaritmicou link funkciou, liečebnou skupinou a vrstvou (veková skupina a spojená oblasť) ako fixnými efektami a robustnou chybovou odchýlkou [Zou 2004].

³ Splnené primárne kritérium ukazovateľa účinnosti pre úspech so spodným hraničným intervalom spoľahlivosti (LBCI) > 30 %, účinnosť bola potvrdená v predbežnej analýze.

⁴ Na základe Clopperovho-Pearsonovho modelu (v dôsledku malého počtu udalostí) boli 95 % IS vypočítané pomocou presnej binomickej Clopperovej-Pearsonovej metódy upravenej s ohľadom na celkový čas sledovania.

Tieto výsledky zodpovedajú zaradeniu so štúdie, ktoré sa vykonalo v časovom období, keď v Spojenom kráľovstve cirkuloval variant B.1.1.7 (alfa). Identifikácia variantu alfa bola založená na zlyhaní detekcie cieľového génu S pomocou PCR. Údaje boli k dispozícii pre 95 zo 106 zaznamenaných prípadov COVID-19 (90 %). Z nich bolo 66 z 95 (69 %) identifikovaných ako variant alfa a ostatné prípady boli klasifikované ako iné ako alfa.

V súbore na analýzu PP-EFF neboli u 7 020 účastníkov dostávajúcich Nuvaxovid hlásené žiadne prípady závažného ochorenia COVID-19 v porovnaní so 4 prípadmi závažného ochorenia COVID-19 hlásenými u 7 019 účastníkov dostávajúcich placebo.

Vedľajšia štúdia so súbežným podávaním registrovanej očkovacej látky proti sezónnej chrípke
Celkovo bolo 431 účastníkov očkovaných súbežne inaktivovanými sezónnymi očkovacími látkami proti chrípke, pričom 217 účastníkov vedľajšej štúdie dostalo Nuvaxovid a 214 dostalo placebo. Demografické a východiskové charakteristiky boli vyvážené medzi účastníkmi, ktorí dostali Nuvaxovid, a tými, ktorí dostali placebo. V súbore na analýzu imunogenicity podľa protokolu (PP-IMM) bol u účastníkov, ktorí dostali Nuvaxovid (n = 191), medián veku 40 rokov (rozsah: 22 až 70 rokov), 93 % (n = 178) bolo vo veku 18 až 64 rokov a 7 % (n = 13) vo veku 65 až 84 rokov, 43 % bolo žien, 75 % bolo belochov, 23 % malo viacero rás alebo boli z etnických menšín a 27 % malo aspoň jedno pridružené ochorenie. Súbežné podávanie nemalo za následok žiadnu zmenu imunitnej odpovede na očkovacie látky proti chrípke meraných testom inhibície hemaglutinácie (HAI). Pozorovalo sa 30 % zníženie protilátkových odpovedí na Nuvaxovid hodnotených testom anti-spike IgG s mierami sérokonverzie podobnými ako u účastníkov, ktorí nedostali súbežnú očkovaciu látku proti chrípke (pozri časť 4.5 a časť 4.8).

Štúdia 3 (2019nCoV-501)

Štúdia 3 bola multicentrická, randomizovaná, pre pozorovateľov zaslepená, placeboom kontrolovaná štúdia fázy 2a/b na HIV-negatívnych účastníkoch vo veku 18 až 84 rokov a u osôb žijúcich s HIV (PLWH) vo veku 18 až 64 rokov prebiehajúca v Juhoafrickej republike. Osoby definované ako PLWH boli zdravotne stabilné (bez oportúnnych infekcií), dostávali vysoko aktívnu a stabilnú antiretrovírusovú liečbu a mali vírusovú záťaž HIV-1 < 1 000 kópií/ml.

Zaradovanie do štúdie bolo dokončené v novembri 2020.

Súbor na analýzu primárnej účinnosti (PP-EFF) zahŕňal 2 770 účastníkov, ktorí dostali buď Nuvaxovid (n=1 408), alebo placebo (n=1 362), dostali dve dávky (1. dávka v 0. deň, 2. dávka v 21. deň), nedošlo u nich k odchýlke od protokolu, ktorá by ich zo súboru vylučovala, a neobjavil sa u nich dôkaz o infekcii SARS-CoV-2 počas 7 dní po druhej dávke.

Demografické a východiskové charakteristiky boli vyvážené medzi účastníkmi, ktorí dostali Nuvaxovid, a tými, ktorí dostali placebo. V súbore na analýzu PP-EFF pre účastníkov, ktorí dostali Nuvaxovid, bol medián veku 28 rokov (rozsah: 18 až 84 rokov), 40 % bolo žien, 91 % bolo černochoch/Afroameričanov, 2 % belochov, 3 % malo viacero rás, 1 % bolo Ázijcov a 2 % Hispáncov alebo Latinskoameričanov, 5,5 % bolo HIV-pozitívnych.

Celkovo 147 symptomatických miernych, stredne závažných alebo závažných prípadov ochorenia COVID-19 u všetkých dospelých účastníkov, seronegatívnych (na SARS-CoV-2) pri východiskovom stave, bolo podrobených úplnej analýze (súbor na analýzu PP-EFF) primárneho ukazovateľa účinnosti, pričom 51 (3,62 %) prípadov bolo pri Nuvaxovide a 96 (7,05 %) prípadov pri placebe. Výsledná účinnosť Nuvaxovidu bola 48,6 % (95 % IS: 28,4; 63,1).

Tieto výsledky zodpovedajú zaradeniu do štúdie, ktoré sa vykonalo v časovom období, keď v Juhoafrickej republike cirkuloval variant B.1.351 (beta).

Posilňujúca dávka

Imunogenicitu u účastníkov vo veku 18 rokov a starších

Štúdia 2019nCoV-101, 2. časť

Bezpečnosť a imunogenicitu posilňujúcej dávky Nuvaxovidu podanej ako posilňujúca dávka u zdravých dospelých účastníkov vo veku od 18 do 84 rokov, ktorí boli vo východiskovom stave séronegatívni na SARS-CoV-2 bola hodnotená v prebiehajúcej randomizovanej, placebom kontrolovanej, pre pozorovateľa zaslepenej klinickej štúdii fázy 2 (klinické skúšanie 2019nCoV-101, 2. časť). Celkovo 254 účastníkom (celý súbor na analýzu) boli podané dve dávky Nuvaxovidu (0,5 ml, 5 mikrogramov s 3-týždňovým časovým odstupom) v rámci primárneho vakcinačného cyklu. Podskupine 104 účastníkov bola podaná posilňujúca dávka Nuvaxovidu približne po 6 mesiacoch od podania 2. dávky primárneho cyklu. Podanie jednorazovej posilňujúcej dávky Nuvaxovidu malo za následok približne 96-násobné zvýšenie hladiny neutralizačných protilátok z GMT 63 pred posilňujúcou dávkou (189. deň) na GMT 6023 po podaní posilňujúcej dávky (217. deň) a približne 4,1-násobný nárast oproti vrcholu GMT 1470 (14 dní po podaní 2. dávky).

Štúdia 2019nCoV-101

Štúdia 3 bola randomizovaná, placebom kontrolovaná, pre pozorovateľa zaslepená klinická štúdia fázy 2a/b, v ktorej sa hodnotila bezpečnosť a imunogenicitu posilňujúcej dávky u zdravých dospelých účastníkov vo veku od 18 do 84 rokov bez prítomnosti HIV a u zdravotne stabilizovaných osôb PLWH vo veku od 18 do 64, ktorí boli vo východiskovom stave séronegatívni na SARS-CoV-2. Celkovo 1173 účastníkom (súbor analýzy PP-IMM) bola podaná posilňujúca dávka Nuvaxovidu približne po 6 mesiacoch od dokončenia primárneho cyklu Nuvaxovidu (201. deň). Preukázalo sa približne 52-násobné zvýšenie hladiny neutralizačných protilátok z GMT 69 pred posilňujúcou dávkou (201. deň) na GMT 3600 po podaní posilňujúcej dávky (236. deň) a približne 5,2-násobný nárast oproti vrcholu GMT 694 (14 dní po podaní 2. dávky).

Bezpečnosť a imunogenicitu očkovacích látok proti ochoreniu COVID-19 podaných ako posilňujúce dávky po dokončení primárneho vakcinačného cyklu inou schválenou očkovacou látkou proti ochoreniu COVID-19 sa hodnotila v nezávislej štúdii v Spojenom kráľovstve (UK).

V nezávislej, multicentrickej, randomizovanej, kontrolovanej štúdii fázy 2 iniciovanej skúšajúcim (CoV-BOOST, EudraCT 2021-002175-19) sa skúmala imunogenicitu posilňujúcej dávky u dospelých osôb vo veku od 30 rokov bez laboratórne potvrdennej infekcie vírusom SARS-CoV-2 v anamnéze. Nuvaxovid bol podaný najmenej 70 dní po dokončení primárneho vakcinačného cyklu ChAdOx1 nCov-19 (Oxford–AstraZeneca) alebo najmenej 84 dní po dokončení primárneho vakcinačného cyklu BNT162b2 (Pfizer–BioNTech). Titre neutralizačných protilátok merané analýzou divokého typu vírusu boli hodnotené 28 dní po podaní posilňujúcej dávky. V rámci skupiny, ktorej bolo pridelené podávanie Nuvaxovidu, 115 účastníkov absolvovalo dvojdávkový primárny cyklus ChAdOx1 nCov-19 a 114 účastníkov absolvovalo dvojdávkový primárny cyklus BNT162b2 pred podaním jednorazovej posilňujúcej dávky (0,5 ml) Nuvaxovidu. Po podaní Nuvaxovidu sa preukázalo posilnenie bez ohľadu na očkovaciu látku podanú pri primárnej vakcinácii.

Posilňovacia dávka u dospievajúcich vo veku 12 až 17 rokov

Účinnosť posilňovacej dávky Nuvaxovidu u dospievajúcich vo veku 12 až 17 rokov je odvodená z údajov posilňovacích dávok vakcíny zozbieraných u dospelých v štúdiách 2019nCoV-101 a 2019nCoV-501, pretože sa preukázalo, že Nuvaxovid vyvoláva porovnateľnú imunitnú reakciu a účinnosť po primárnom cykle u dospievajúcich a dospelých, a schopnosť posilnenia vakcínou vyvolanej imunitnej reakcie, aká sa preukázala u dospelých.

Populácia starších osôb

Nuvaxovid bol hodnotený u osôb vo veku 18 rokov a starších. Účinnosť Nuvaxovidu bola konzistentná u starších osôb (≥ 65 rokov) a mladších osôb (18 až 64 rokov) u primárneho cyklu.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Nuvaxovidom v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie na prevenciu ochorenia COVID-19 (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Neaplikovateľné.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých štúdií toxicity po opakovanom podávaní, lokálnej tolerancie a reprodukčnej a vývinovej toxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Genotoxicita a karcinogenita

S adjuvans Matrix-M sa vykonali *in vitro* štúdie genotoxicity. Bolo preukázané, že adjuvans nie je genotoxický. Štúdie karcinogenity neboli vykonané. Karcinogenita sa neočakáva.

Reprodukčná toxicita

Štúdia vývinovej a reprodukčnej toxicity sa vykonala na samiciach potkanov, ktorým sa podali štyri intramuskulárne dávky (dve pred párením, dve počas gestácie) po 5 mikrogramov proteínu rS vírusu SARS-CoV-2 (približne 200-násobne viac ako v dávke 5 mikrogramov u ľudí po úprave s ohľadom na telesnú hmotnosť) s 10 mikrogramami adjuvans Matrix-M (približne 40-násobne viac ako v dávke 50 mikrogramov u ľudí po úprave s ohľadom na telesnú hmotnosť). Nepozorovali sa žiadne nežiaduce účinky súvisiace s očkovacou látkou na fertilitu, graviditu/laktáciu ani vývoj embrya/plodu a potomstva až do 21. dňa po narodení.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

hydrogenfosforečnan sodný heptahydrát
dihydrogenfosforečnan sodný monohydrát
chlorid sodný
polysorbát 80
hydroxid sodný (na úpravu pH)
kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)
voda na injekcie

Adjuvans (Matrix-M)

cholesterol
fosfatidylcholín (all-rac- α -tokoferol)
dihydrogenfosforečnan draselný
chlorid draselný
hydrogenfosforečnan sodný dihydrát
chlorid sodný
voda na injekcie

Pre adjuvans: pozri aj časť 2.

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi ani riediť.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená injekčná liekovka

12 mesiacov pri teplote 2 °C až 8 °C, chránené pred svetlom.

Preukázalo sa, že neotvorená očkovacia látka Nuvaxovid je stabilná najviac 12 hodín pri teplote 25 °C. Skladovanie pri teplote 25 °C nie je odporúčanou podmienkou skladovania ani prepravy, ale môže slúžiť ako základ pri rozhodovaní o použití v prípade dočasných teplotných odchýlok počas 12-mesačného skladovania pri teplote 2 °C až 8 °C.

Prepichnutá injekčná liekovka

Chemická a fyzikálna stabilita počas používania bola preukázaná počas 12 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C alebo 6 hodín pri izbovej teplote (najviac 25 °C) od času prvého prepichnutia ihlou po podanie.

Z mikrobiologického hľadiska sa po prvom otvorení (prvom prepichnutí ihlou) musí očkovacia látka použiť okamžite. Ak sa nepoužije ihneď, za časy a podmienky uchovávania počas používania zodpovedá používateľ, a nesmú prekročiť 12 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C alebo 6 hodín pri izbovej teplote (najviac 25 °C).

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke (2 °C-8 °C).

Neuchovávajúte v mrazničke.

Injekčnú liekovku uchovávajúte vo vonkajšej škatuli na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po prvom otvorení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Viacdávkové injekčné liekovky

5-dávková injekčná liekovka

2,5 ml disperzie v injekčnej liekovke (sklo typu I) so zátkou (brómbutylová guma) a hliníkovým krytom s modrým plastovým odklápacím viečkom.

Každá injekčná liekovka obsahuje 5 dávok po 0,5 ml.

Veľkosť balenia: 2 viacdávkové injekčné liekovky alebo 10 viacdávkových injekčných liekoviek

10-dávková injekčná liekovka

5 ml disperzie v injekčnej liekovke (sklo typu I) so zátkou (brómbutylová guma) a hliníkovým krytom s modrým plastovým odklápacím viečkom.

Každá injekčná liekovka obsahuje 10 dávok po 0,5 ml.

Veľkosť balenia: 2 viacdávkové injekčné liekovky alebo 10 viacdávkových injekčných liekoviek

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Pokyny na zaobchádzanie a podávanie

S touto očkovacou látkou musí manipulovať zdravotnícky pracovník pomocou aseptických techník, aby sa zabezpečila sterilita každej dávky.

Príprava na použitie

- Očkovacia látka sa dodáva pripravená na použitie.
- Neotvorená očkovacia látka sa má uchovávať pri teplote 2 °C až 8 °C vo vonkajšej škatuli na ochranu pred svetlom.
- Bezprostredne pred použitím vyberte injekčnú liekovku s očkovacou látkou zo škatule v chladničke.
- Zaznamenajte dátum a čas likvidácie na označenie injekčnej liekovky. Použite do 12 hodín od prvého prepichnutia.

Kontrola injekčnej liekovky

- Viacdávkovú injekčnú liekovku jemne krúživým pohybom premiešajte pred každým natiahnutím dávky a medzi jednotlivými natiahnutiami. Nepretrepávajte.
- Každá viacdávková injekčná liekovka obsahuje bezfarebnú až mierne žltú, číru až mierne opalizujúcu disperziu bez viditeľných častíc.
- Pred podaním vizuálne skontrolujte obsah injekčnej liekovky, či neobsahuje viditeľné častice a/alebo či nedošlo k zmene sfarbenia. Nepodávajte očkovaciu látku, ak je prítomný niektorý z týchto javov.

Podanie očkovacej látky

- Každá injekčná liekovka obsahuje malý nadbytok, aby sa zabezpečilo, že z každej injekčnej liekovky sa bude dať extrahovať plných 5 dávok (z 2,5 ml injekčnej liekovky) alebo 10 dávok (z 5 ml injekčnej liekovky) po 0,5 ml.
- Každá 0,5 ml dávka sa natiahne do sterilnej ihly a sterilnej striekačky a podá sa intramuskulárnou injekciou, najlepšie do deltového svalu ramena.
 - Nemiešajte očkovaciu látku v tej istej striekačke so žiadnymi inými očkovacími látkami ani liekmi.
 - Nespájajte nadbytočné očkovacie látky z viacerých injekčných liekoviek.

Skladovanie po prvom prepichnutí ihlou

- Otvorenú injekčnú liekovku uchovávajte pri teplote od 2 °C do 8 °C najviac 12 hodín alebo pri izbovej teplote (najviac 25 °C) najviac 6 hodín po prvom prepichnutí, pozri časť 6.3.

Likvidácia

- Ak sa táto očkovacia látka nepoužije do 12 hodín pri skladovaní pri teplote od 2 °C do 8 °C alebo 6 hodín pri skladovaní pri izbovej teplote po prvom prepichnutí injekčnej liekovky, zlikvidujte ju, pozri časť 6.3.

Spôsob likvidácie

- Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/21/1618/001	10 viacdávkových injekčných liekoviek (10 dávok v každej injekčnej liekovke)
EU/1/21/1618/002	10 viacdávkových injekčných liekoviek (5 dávok v každej injekčnej liekovke)
EU/1/21/1618/003	2 viacdávkové injekčné liekovky (10 dávok v každej injekčnej liekovke)
EU/1/21/1618/004	2 viacdávkové injekčné liekovky (5 dávok v každej injekčnej liekovke)

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 20. decembra 2021
Dátum posledného predĺženia registrácie: 03. októbra 2022

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Nuvaxovid XBB.1.5 injekčná disperzia
Očkovacia látka proti COVID-19 (rekombinantná, s adjuvans)

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Toto sú viacdávkové injekčné liekovky obsahujúce 5 dávok po 0,5 ml v každej injekčnej liekovke (pozri časť 6.5).

Jedna dávka očkovacej látky (0,5 ml) obsahuje 5 mikrogramov „spike“ proteínu vírusu SARS-CoV-2 (Omicron XBB.1.5)* a adjuvans Matrix-M.

Adjuvans Matrix-M v jednej dávke (0,5 ml) obsahuje: frakciu A (42,5 mikrogramov) a frakciu C (7,5 mikrogramov) extraktu *Quillaja saponaria* Molina (kvilája mydlová).

*vyrobené technológiou rekombinantnej DNA s použitím bakulovírusového expresného systému v hmyzej bunkovej línii, ktorá je odvodená z buniek Sf9 druhu *Spodoptera frugiperda* (sivkavec).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčná disperzia (injekcia).

Disperzia je bezfarebná až mierne žltá, číra až mierne opalizujúca (pH 7,2).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Nuvaxovid XBB.1.5 je indikovaný na aktívnu imunizáciu na prevenciu ochorenia COVID-19 spôsobeného vírusom SARS-CoV-2 u osôb vo veku 12 rokov a starších.

Použitie tejto očkovacej látky má byť v súlade s oficiálnymi odporúčaniami.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Nuvaxovid XBB.1.5 sa podáva intramuskulárne ako jedna dávka (0,5 ml) osobám vo veku 12 rokov a starším bez ohľadu na predchádzajúci stav očkovania.

Osobám, ktoré boli v minulosti zaočkované vakcínou proti ochoreniu COVID-19, sa Nuvaxovid XBB.1.5 má podávať aspoň 3 mesiace po poslednej dávke vakcíny proti ochoreniu COVID-19.

Osoby s oslabeným imunitným systémom

Osobám, ktoré majú závažné oslabenie imunitného systému, sa môžu podávať dodatočné dávky, v súlade s národnými odporúčaniami (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Nuvaxovidu XBB.1.5 u detí vo veku menej ako 12 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Populácia starších ľudí

U starších osôb vo veku ≥ 65 rokov nie je potrebná žiadna úprava dávky.

Spôsob podávania

Nuvaxovid XBB.1.5 je určený len na intramuskulárnu injekciu, najlepšie do deltového svalu ramena.

Očkovaciu látku nepodávajte intravaskulárne, subkutánne ani intradermálne.

Očkovacia látka sa nesmie miešať v tej istej striekačke so žiadnymi inými očkovacími látkami ani liekmi.

Opatrenia, ktoré sa majú urobiť pred podaním očkovacej látky, pozri časť 4.4.

Pokyny týkajúce sa zaobchádzania s očkovacou látkou a jej likvidácie, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Všeobecné odporúčania

Precitlivenosť a anafylaxia

Pri očkovacej látke Nuvaxovid boli hlásené anafylaxie. V prípade anafylaktickej reakcie po podaní očkovacej látky má byť vždy okamžite dostupné vhodné lekárske ošetrovanie a dohľad.

Po očkovaní sa odporúča dôkladné pozorovanie po dobu aspoň 15 minút. Dodatočná dávka očkovacej látky sa nemá podávať osobám, u ktorých sa vyskytla anafylaxia po predchádzajúcej dávke Nuvaxovidu.

Myokarditída a perikarditída

Po očkovaní Nuvaxovidom existuje zvýšené riziko myokarditídy a perikarditídy. Tieto stavy sa môžu rozvinúť už do niekoľkých dní po očkovaní a primárne k nim dochádzalo do 14 dní (pozri časť 4.8). Dostupné údaje naznačujú, že priebeh myokarditídy a perikarditídy po očkovaní sa nelíši od bežnej myokarditídy alebo perikarditídy.

Zdravotnícki pracovníci musia sledovať prejavy a príznaky myokarditídy a perikarditídy. Očkované osoby (vrátane rodičov alebo opatrovateľov) musia byť poučené, aby okamžite vyhľadali lekársku pomoc, ak sa u nich po očkovaní objavia príznaky indikujúce myokarditídu alebo perikarditídu, ako je (akútna a pretrvávajúca) bolesť na hrudníku, dýchavičnosť alebo búšenie srdca po očkovaní.

Zdravotnícki pracovníci sa musia pri diagnostikovaní a liečbe tohto stavu riadiť odporúčanými postupmi a/alebo ich musia konzultovať so špecialistami.

Reakcie súvisiace s úzkosťou

V súvislosti s očkovaním sa ako psychogénna odpoveď na vpich ihly môžu vyskytnúť reakcie súvisiace s úzkosťou vrátane vazovagálnych reakcií (synkopa), hyperventilácie alebo reakcií súvisiacich so stresom. Je dôležité urobiť opatrenia, aby nedošlo k úrazu v dôsledku zamedlenia.

Súbežné ochorenie

Očkovanie sa musí odložiť u osôb závažným akútnym ochorením s horúčkou alebo akútnou infekciou. Prítomnosť miernej infekcie a/alebo nízkej horúčky nemá byť dôvodom na odloženie očkovania.

Trombocytopénia a poruchy koagulácie

Tak ako pri iných intramuskulárnych injekciách sa má očkovacia látka podávať s opatrnosťou u osôb dostávajúcich antikoagulačnú liečbu alebo u osôb s trombocytopéniou alebo akoukoľvek poruchou koagulácie (ako je napr. hemofília), pretože po intramuskulárnom podaní sa u týchto osôb môže vyskytnúť krvácanie alebo tvorba modrín.

Osoby s oslabeným imunitným systémom

Účinnosť, bezpečnosť a imunogenita očkovacej látky sa hodnotili u obmedzeného počtu osôb s oslabeným imunitným systémom. Účinnosť Nuvaxovidu XBB.1.5 môže byť nižšia u osôb s potlačenou imunitou.

Trvanie ochrany

Trvanie ochrany, vyvolanej očkovacou látkou, nie je známe, keďže sa stále stanovuje v prebiehajúcich klinických skúšaniach.

Obmedzenia účinnosti očkovacej látky

Jednotlivci nemusia byť plne chránení pred uplynutím minimálne 7 dní od podania druhej dávky. Tak ako každá očkovacia látka, ani očkovanie očkovacou látkou Nuvaxovid XBB.1.5 nemusí chrániť každého, kto ju dostane.

Pomocné látky

Sodík

Táto očkovacia látka obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Draslík

Táto očkovacia látka obsahuje menej ako 1 mmol (39 mg) draslíka v jednej dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo draslíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Súbežné podávanie Nuvaxovidu (Original, wuhanský kmeň) s inaktivovanými očkovacími látkami proti chrípke bolo hodnotené u obmedzeného počtu účastníkov v prieskumnom vedľajšom klinickom skúšaní, pozri časť 4.8 a časť 5.1.

Odpoveď väzobnej protilátky proti SARS-CoV-2 bola nižšia, keď sa Nuvaxovid podával súbežne s inaktivovanou očkovacou látkou proti chrípke. Klinický význam tohto zistenia nie je známy.

Súbežné podávanie Nuvaxovidu XBB.1.5 s inými očkovacími látkami sa neskúmalo.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Skúsenosti s použitím Nuvaxovidu u gravidných žien sú obmedzené. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky na graviditu, embryofetálny vývin, pôrod alebo postnatálny vývin, pozri časť 5.3.

Podávanie Nuvaxovidu XBB.1.5 počas gravidity sa môže zväziť, len ak potenciálne prínosy prevažujú nad akýmkoľvek potenciálnymi rizikami pre matku a plod.

Dojčenie

Nie je známe, či sa Nuvaxovid XBB.1.5 vylučuje do ľudského mlieka.

Nepredpokladá sa žiadny účinok na dojčeného novorodenca/dojča, pretože systémová expozícia dojčiacej ženy Nuvaxovidu XBB.1.5 je zanedbateľná.

Fertilita

Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity, pozri časť 5.3.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Nuvaxovid XBB.1.5 nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Niektoré účinky uvedené v časti 4.8 „Nežiaduce účinky“ však môžu dočasne ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Nuvaxovid (Original, wuhanský kmeň)

Súhrn bezpečnostného profilu po absolvovaní primárneho očkovacieho cyklu

Účastníci vo veku 18 rokov a starší

Bezpečnosť Nuvaxovidu bola hodnotená v predbežnej analýze spojených údajov z 5 prebiehajúcich klinických skúšaní vykonaných v Austrálii, Juhoafrickej republike, Spojenom kráľovstve, Spojených štátoch amerických a Mexiku. V čase analýzy dostalo spolu 49 950 účastníkov vo veku 18 rokov a starších najmenej jednu dávku z dvoj dávkového primárneho očkovacieho cyklu Nuvaxovidu (n = 30 058) alebo placebo (n = 19 892). V čase očkovania bol medián veku 48 rokov (rozsah 18 až 95 rokov). Medián trvania ďalšieho sledovania bol 70 dní po 2. dávke, pričom 32 993 (66 %) účastníkov dokončilo viac ako 2 mesiace ďalšieho sledovania po 2. dávke.

Na základe spojených údajov o reaktogenite, ktoré zahŕňajú účastníkov vo veku 18 rokov a starších zaradených do dvoch štúdií fázy 3, ktorí dostali akúkoľvek dávku Nuvaxovidu (n=20 055) alebo placebo (n=10 561), boli najčastejšími nežiaducimi reakciami citlivosť v mieste vpichu (75 %), bolesť v mieste vpichu (62 %), únava (53 %), myalgia (51 %), bolesť hlavy (50 %), malátnosť (41 %), artralgia (24 %) a nevoľnosť alebo vracanie (15 %). Nežiaduce reakcie boli zvyčajne mierne až stredne závažné s mediánom trvania 2 dni alebo nižším pre lokálne udalosti a 1 deň alebo nižším pre systémové udalosti po očkovaní.

Celkovo bol výskyt nežiaducich reakcií vyšší v mladších vekových skupinách: výskyt citlivosti v mieste vpichu, bolesti v mieste vpichu, únavy, myalgie, bolesti hlavy, malátnosti, artralgie a nevoľnosti alebo vracania bol vyšší u dospelých vo veku od 18 do menej než 65 rokov ako u dospelých vo veku 65 rokov a starších.

Lokálne a systémové nežiaduce reakcie boli častejšie hlásené po 2. dávke než po 1. dávke.

Registrované inaktivované očkovacie látky proti sezónnej chrípke boli súbežne podané účastníkom v ten istý deň ako 1. dávka Nuvaxovidu (n=217) alebo placebo (n=214) do deltového svalu ramena na opačnej strane u 431 účastníkov zaradených do prieskumnej vedľajšej štúdie fázy 3 (2019nCoV-302). Frekvencia lokálnych a systémových nežiaducich reakcií v populácii vedľajšej štúdie chrípky bola vyššia ako v populácii hlavnej štúdie po 1. dávke u pacientov dostávajúcich Nuvaxovid aj placebo.

Dospievajúci vo veku od 12 do 17 rokov

Bezpečnosť Nuvaxovidu u dospievajúcich bola hodnotená v predbežnej analýze rozšírenej pediatrickej časti prebiehajúcej, multicentrickej, randomizovanej, pre pozorovateľov zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdie fázy 3 (klinické skúšanie 2019nCoV-301). Údaje o bezpečnosti sa získavali u 2232 účastníkov vo veku od 12 do 17 rokov bez potvrdennej infekcie SARS CoV-2 alebo s potvrdenou infekciou SARS CoV-2 v Spojených štátoch amerických, ktorým bola podaná najmenej jedna dávka Nuvaxovidu (n = 1487) alebo placebo (n = 745). Demografické charakteristiky u účastníkov, ktorým bol podávaný Nuvaxovid, boli podobné ako u účastníkov, ktorým bolo podávané placebo.

Najčastejšími nežiaducimi reakciami boli citlivosť v mieste podania injekcie (71 %), bolesť v mieste podania injekcie (67 %), bolesť hlavy (63 %), myalgia (57 %), únava (54 %), malátnosť (43 %), nevoľnosť alebo vracanie (23 %), artralgia (19 %) a pyrexia (17 %). Horúčka bola u dospievajúcich vo veku od 12 do 17 rokov pozorovaná častejšie než u dospelých, pričom frekvencia bola veľmi častá po druhej dávke u dospievajúcich. Nežiaduce reakcie boli zvyčajne mierne až stredne závažné, pričom medián dĺžky ich trvania po očkovaní bol najviac 2 dni v prípade lokálnych udalostí a najviac 1 deň v prípade systémových udalostí.

Súhrn bezpečnostného profilu po posilňujúcej dávke

Účastníci vo veku 18 rokov a starší

V nezávislej klinickej štúdii (klinická štúdia CoV-BOOST, EudraCT 2021-002175-19) hodnotiacej podávanie posilňujúcej dávky Nuvaxovidu osobám, ktoré absolvovali primárnu vakcináciu schválenou očkovacou látkou proti COVID-19 obsahujúcou mRNA alebo adenovírusový vektor, neboli zistené žiadne nové bezpečnostné obavy.

Bezpečnosť a imunogenita posilňujúcej dávky Nuvaxovidu bola hodnotená v prebiehajúcej multicentrickej, randomizovanej, placebom kontrolovanej, klinickej štúdii fázy 3 (klinická štúdia 2019nCoV-301) zaslepenej pre pozorovateľa. Celkovo 12 777 účastníkom bola podaná posilňujúca dávka vakcíny približne po 6 mesiacoch od podania dvojdávkového primárneho cyklu (stredný interval medzi dokončením primárneho cyklu a posilňujúcou dávkou 11 mesiacov). Z 12 777 účastníkov, ktorým bola podaná posilňujúca dávka, nedostalo vo všetkých troch dávkach Nuvaxovid 39 účastníkov. Analýzy bezpečnosti zahŕňali hodnotenie lokálnych a systémových nežiaducich reakcií, ktorých hlásenie sa vyžadovalo, do 7 dní po posilňovacej dávke u účastníkov, ktorí vyplnili elektronický denník (n=10 137).

Najčastejšími nežiaducimi reakciami, ktorých hlásenie sa vyžadovalo, boli citlivosť v mieste podania injekcie (73 %), bolesť v mieste podania injekcie (61 %), únava (52 %), bolesť svalov (51 %), bolesť hlavy (45 %), malátnosť (40 %) a bolesť kĺbov (26 %).

Dospievajúci vo veku od 12 do 17 rokov

Bezpečnosť posilňujúcej dávky Nuvaxovidu bola hodnotená v predbežnej analýze prebiehajúcej, štúdie fázy 3 (klinická štúdia 2019nCoV-301). Celkovo 1 499 účastníkom bola podaná posilňujúca dávka približne po 9 mesiacoch od podania 2 dávky primárneho cyklu. Podskupina 220 účastníkov, ktorým bola podaná posilňujúca dávka, bola hodnotená na nežiaduce reakcie, ktorých hlásenie sa vyžadovalo, do 7 dní od podania posilňujúcej dávky (ad súbor na analýzu bezpečnosti posilňujúcej dávky), z ktorých 190 vyplnilo elektronický denník.

Nežiaduce reakcie, ktorých hlásenie sa vyžadovalo, sa vyskytli vo vyšších frekvenciách a stupňoch závažnosti u dospievajúcich pacientov v porovnaní s dospelou populáciou. Najčastejšími nežiaducimi reakciami, ktorých hlásenie sa vyžadovalo, boli citlivosť v mieste podania injekcie (72 %), bolesť hlavy (68 %), únava (66 %), bolesť v mieste podania injekcie (64 %), bolesť svalov (62 %), malátnosť (47 %) a nauzea/vracanie (26 %), pričom stredná hodnota ich trvania bola od 1 do 2 dní od očkovania. U účastníkov neboli od času podania posilňovacej dávky do 28 dní po podaní zaznamenané žiadne nové obavy týkajúce sa bezpečnosti.

Nuvaxovid XBB.1.5 (Nuvaxovid upravený pre Omicron)

Bezpečnosť Nuvaxovidu XBB.1.5 sa odvodzuje z údajov o bezpečnosti očkovacej látky Nuvaxovid (Original, wuhanský kmeň) a údajov o bezpečnosti upravenej očkovacej látky Omicron BA.5.

Posilňovacie dávky monovalentnej očkovacej látky Nuvaxovid Omicron BA.5 a bivalentnej očkovacej látky Original/Omicron BA.5 sa hodnotili v prebiehajúcej štúdii fázy 3 u účastníkov vo veku 18 rokov a starších (2019nCoV-311 časť 2). V tejto štúdii dostalo 251 účastníkov posilňovaciu dávku Nuvaxovid (Original, wuhanský kmeň), 254 dostalo posilňovaciu dávku monovalentnej očkovacej látky Omicron BA.5 a 259 účastníkov dostalo posilňovaciu dávku bivalentnej očkovacej látky Nuvaxovid Original/Omicron BA.5. Medián ďalšieho sledovania od úvodnej posilňovacej vakcinácie bol 48 dní do dátumu uzávierky údajov 31. mája 2023.

Celkový bezpečnostný profil posilňovacej dávky monovalentnej očkovacej látky Omicron BA.5 bol podobný tomu, ktorý sa zaznamenal po posilňovacej dávke Nuvaxovidu (Original, wuhanský kmeň). Najčastejšie nežiaduce reakcie boli citlivosť v mieste vpichu (>50 %), bolesť v mieste vpichu (>30 %), únava (>30 %), bolesť hlavy (>20 %), myalgia (>20 %) a nevoľnosť (>10 %). Pre posilňovacie dávky monovalentnej očkovacej látky Nuvaxovid Omicron BA.5 neboli identifikované žiadne nové nežiaduce reakcie. V 2. časti 2019nCoV-311 bola frekvencia lokálnych, ako aj systémových reaktogénnych udalostí vyššia u žien ako u mužov pre všetky vakcínové konštrukty, ktoré sa testovali.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie pozorované počas klinických štúdií sú uvedené nižšie podľa nasledujúcich kategórií frekvencie:

veľmi časté ($\geq 1/10$),

časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$),

menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$),

zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$),

veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$),

neznáme: z dostupných údajov.

V každej frekvenčnej skupine sú nežiaduce reakcie zoradené v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie z klinických skúšaní s Nuvaxovidom a skúsenosti po jeho uvedení na trh u osôb vo veku 12 rokov a starších

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Veľmi časté ($\geq 1/10$)	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$)	Zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$)	Neznáme (z dostupných údajov)
Poruchy krvi a lymfatického systému			Lymfadenopatia		
Poruchy imunitného systému					Anafylaxia
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy				Parestézia Hypestézia
Poruchy srdca a srdcovej činnosti					Myokarditída Perikarditída

Poruchy ciev			Hypertenzia ^d		
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nevola ^a alebo vracanie ^a				
Poruchy kože a podkožného tkaniva			Vyrážka Erytém Pruritus Žihľavka		
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Myalgia ^a Artralgia ^a				
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Citlivosť v mieste vpichu ^a Bolesť v mieste vpichu ^a Únava ^a Malátnosť ^{a,b}	Začervenanie v mieste vpichu ^{a,c} Opuch v mieste vpichu ^a Pyrexia ^e Bolesť v končatine	Pruritus v mieste vpichu Zimnica	Teplo v mieste podania injekcie	

a Vyššie frekvencie týchto udalostí boli pozorované po druhej dávke.

b Tento pojem zahŕňa aj udalosti hlásené ako ochorenie podobné chrípke.

c Tento pojem zahŕňa začervenanie v mieste vpichu aj erytém v mieste vpichu (častý).

d Hypertenzia nebola hlásená u dospelých vo veku od 12 do 17 rokov v klinickom skúšaní.

e Pyrexia bola u dospelých vo veku od 12 do 17 rokov pozorovaná častejšie než u dospelých, pričom frekvencia bola veľmi častá po druhej dávke u dospelých.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

V klinických skúšaní sa pozoroval zvýšený výskyt hypertenzie po očkovaní Nuvaxovidom (n = 46, 1,0 %) v porovnaní s placebom (n = 22, 0,6 %) u starších dospelých v priebehu 3 dní po očkovaní.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V a uviedli číslo šarže, ak je dostupné.

4.9 Predávkovanie

Nebol hlásený žiadny prípad predávkovania. V prípade predávkovania sa odporúča monitorovanie životných funkcií a prípadná symptomatická liečba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Očkovacia látka, proteínová podskupina, ATC kód: J07BN04

Mechanizmus účinku

Nuvaxovid XBB.1.5 sa skladá z purifikovaného rekombinantného „spike“ (S) proteínu vírusu SARS-CoV-2 Omicron XBB.1.5 plnej dĺžky, ktorý je stabilizovaný vo svojej predfúznej konformácii. Pridanie adjuvantu Matrix-M na báze saponínu uľahčuje aktiváciu buniek vrodenej imunitnej sústavy, čo zvyšuje rozsah imunitnej odpovede špecifickej pre proteín S. Tieto dve zložky očkovacej

látky vyvolávajú imunitnú odpoveď B-buniek a T-buniek na proteín S, a to vrátane neutralizujúcich protilátok, ktoré môžu prispievať k ochrane pred ochorením COVID-19.

Nuvaxovid XBB.1.5 (Nuvaxovid upravený pre Omicron)

Účinnosť Nuvaxovidu XBB.1.5 je odvodená z údajov o účinnosti očkovacej látky Nuvaxovid (Original, wuhanský kmeň) a údajov o imunogenicite upravenej očkovacej látky proti kmeňu Omicron BA.5.

V štúdií 2019nCoV-311, časť 2, dostalo celkovo 694 účastníkov vo veku 18 rokov a starších, u ktorých bola hodnotená imunogenicita a ktorí predtým dostali 3 alebo viac dávok očkovacej látky Pfizer-BioNTech proti ochoreniu COVID-19 alebo očkovacej látky Moderna proti ochoreniu COVID-19, 1 z nasledujúceho ako posilňujúcu dávku: Nuvaxovid (Original, wuhanský kmeň), monovalentnú očkovaciu látku Nuvaxovid Omicron BA.5 alebo bivalentnú očkovaciu látku Nuvaxovid Original/Omicron BA.5. Posilňovacie dávky boli podané s mediánom 11 – 13 mesiacov po poslednej vakcinácii, v uvedenom poradí. GMR a miera sérovej odpovede sa hodnotili 1 mesiac po očkovaní.

Primárnym cieľom štúdie bolo preukázať superioritu, pokiaľ ide o hladinu titra protilátok neutralizujúcich pseudovírus (ID_{50}), a noninferioritu, pokiaľ ide o mieru sérovej odpovede imunitnej odpovede proti kmeňu Omicron BA.5 vyvolanej dávkou bivalentnej očkovacej látky Nuvaxovid Original/Omicron BA.5 vzhľadom k odpovedi vyvolanej dávkou očkovacej látky Nuvaxovid (Original, wuhanský kmeň), a posúdiť noninferioritu, pokiaľ ide o hladinu ID_{50} pre pôvodný kmeň SARS-CoV-2 pre bivalentnú očkovaciu látku Nuvaxovid Original/Omicron BA.5 v porovnaní s Nuvaxovidom (Original, wuhanský kmeň).

Preukázala sa superiorita anti-Omicron BA.5 ID_{50} pre bivalentnú očkovaciu látku Nuvaxovid Original/Omicron BA.5 v porovnaní s Nuvaxovidom (Original, wuhanský kmeň), pretože spodná hranica dvojstranného 95 % intervalu spoľahlivosti (IS) pre GMR bola > 1 . Noninferiorita anti-Original ID_{50} pre bivalentnú očkovaciu látku Nuvaxovid Original/Omicron BA.5 v porovnaní s Nuvaxovidom (Original, wuhanský kmeň) bola splnená, pretože spodná hranica dvojstranného 95 % IS pre GMR bola $> 0,67$.

Noninferiorita miery sérovej odpovede na variant Omicron BA.5 pre bivalentnú očkovaciu látku Nuvaxovid Original/Omicron BA.5 v porovnaní s Nuvaxovidom (Original, wuhanský kmeň) bola splnená, pretože spodná hranica dvojstranného 95 % IS pre rozdiel v percentách účastníkov so sérovou odpoveďou bola > -5 %. Ďalšie podrobnosti uvádza Tabuľka 2.

Prieskumné analýzy imunogenicity zahŕňali hodnotenie pomeru ID_{50} GMT a rozdielu v rýchlosti sérovej odpovede pre monovalentnú očkovaciu látku Nuvaxovid Omicron BA.5 v porovnaní s Nuvaxovidom (Original, wuhanský kmeň). Pomer GMT po posilňovacej dávke s monovalentnou vakcínou Nuvaxovid Omicron BA.5 v porovnaní s posilňovacou dávkou Nuvaxovidu (Original, wuhanský kmeň) bol 2,5 (dvojstranný 95 % IS: 2,10, 2,94). Rozdiel v miere sérovej odpovede medzi posilňovacou dávkou monovalentnej vakcíny Nuvaxovid Omicron BA.5 a posilňovacou dávkou Nuvaxovid (Original, wuhanský kmeň) bol 33,2 % (dvojstranný 95 % IS: 25,4 %, 40,7 %). Aj keď neboli formálne hodnotené, tieto odpovede by spĺňali tri kritériá úspešnosti štúdie.

Tabuľka 2: Hladiny titrov protilátok neutralizujúcich Omicron BA.5 a pseudovírusu Wuhan (ID_{50}) a miery sérovej odpovede po posilňovacej vakcinácii monovalentnou očkovacou látkou Nuvaxovid BA.5, Nuvaxovid (Original, wuhanský kmeň) a bivalentnou očkovacou látkou Nuvaxovid Original/Omicron BA.5 – podskupina PP analýzy neutralizácie pseudovírusov; Štúdia 2019nCoV-311 časť 2

Parametre	Účastníci vo veku ≥ 18 rokov					
	Monovalentná očkovacia látka Nuvaxovid Omicron BA.5	Nuvaxovid (Original, wuhanský kmeň)	Bivalentná očkovacia látka Nuvaxovid Original/Omicron BA.5	Bivalentná vs. Original Splnenie testovania hypotéz	Monovalen- tná Omicron BA.5 vs. Original	Monovalen- tná Omicron BA.5 vs. bivalentná
Neutralizácia pseudovírusu Omicron BA.5						
Východisková hodnota¹						
n1	236	227	231			
GMT (ID ₅₀)	348,4	326,6	293,3			
95 % IS ²	283,9, 427,6	260,0, 410,4	237,3, 362,6			
28. deň						
n1	235	227	231	GMTR , LB 95 % IS >1,0 kritérium pre superioritu		
Upravená hodnota GMT ³	1 279,1	515,1	1 017,8	2,0 ÁNO	2,5 NT	1,3 NT
95 % IS ²	1 119,7, 1 461,1	450,4, 589,0	891,0, 1 162,6	1,69, 2,33	2,10, 2,94	1,06, 1,50
GMFR referenco- vanie, 0. deň	4,4	1,8	3,6			
95 % IS ²	3,8, 5,1	1,6, 2,0	3,2, 4,2	Rozdiel v SRR ⁶ LB 95 % IS >-5 % kritérium pre noninferioritu		
SRR ≥ 4 - násobný nárast, ⁴ n3/n2 (%)	107/235 (45,5)	28/227 (12,3)	92/231 (39,8)	27,5 ÁNO	33,2 NT	5,7 NT
95 % IS ⁵	39,0, 52,1	8,4, 17,3	33,5, 46,5	19,8, 35,0	25,4, 40,7	-3,3, 14,6
Neutralizácia legacy pseudovírusu (Wuhan)						
Východisková hodnota¹						
n1	236	227	230			
GMT (ID ₅₀)	1 355,4	1 259,7	1 222,1			
95 % IS ²	1 141,7, 1 609,2	1 044,1, 1 519,8	1 024,5, 1 457,9			
28. deň						
n1	236	227	231	GMTR LB 95 % IS > 0,67 kritérium pre noninferioritu		
Upravená hodnota GMT ³	2 010,2	2 205,6	2 211,1	1,0 ÁNO	0,9	0,9
95 % IS ²	1 766,6, 2 310,1	1 926,4, 2 525,1	1 932,9, 2 529,3	0,84, 1,20	0,78, 1,08	0,77, 1,09
GMFR referenco- vanie, 0. deň	1,6	1,9	1,9			
95 % IS ²	1,4, 1,9	1,6, 2,1	1,6, 2,2	Rozdiel v SRR ⁶		

SRR ≥ 4 - násobný nárast, ⁴ n3/n2 (%)	53/236 (22,5)	52/227 (22,9)	54/230 (23,5)	0,6	-0,4	-1,0
95 % IS ⁵	17,3, 28,3	17,6, 28,9	18,2, 29,5	-7,2, 8,3	-8,1, 7,2	-8,7, 6,6

Skratky: IS = interval spoľahlivosti; GMFR = geometrický stredný násobok nárastu; GMT = geometrický stredný titer; GMTR = pomer geometrického stredného titra; ID50 = 50 % inhibičné riedenie; LB = spodná hranica; LLOQ = dolná hranica kvantifikácie; n1 = počet účastníkov v súbore analýzy PP-IMM špecifickej pre daný test v rámci každej návštevy s nechýbajúcimi údajmi; n2 = počet účastníkov v súbore analýzy PP-IMM špecifickej pre daný test s nechýbajúcimi údajmi v 0. deň aj v 28. deň; n3 = počet účastníkov, ktorí uviedli ≥ 4 -násobné zvýšenie s percentami vypočítanými na základe n2 ako menovateľa; NT = netestované; PP-IMM = imunogenita podľa protokolu; SRR = miera sérovej odpovede.

¹ Východisková hodnota bola definovaná ako posledné nevynechané hodnotenie pred posilňovacou vakcináciou.

² 95 % IS pre GMT a GMFR sa vypočítali na základe t-distribúcie log-transformovaných hodnôt, a následne sa spätne transformovali na pôvodnú škálu na prezentáciu.

³ Uskutočnila sa analýza ANCOVA s očkovacou skupinou a vekovou skupinou (18-54, ≥ 55 rokov) ako fixnými účinkami a východiskovou hodnotou (0. deň) ako kovariátom, ktorá zahŕňala všetky očkovacie skupiny na odhadnutie upraveného GMT pre všetky očkovacie skupiny. Každé párové porovnanie zahŕňalo údaje z dvoch skupín len na odhadnutie upraveného GMTR medzi dvoma skupinami vakcín. Priemerný rozdiel medzi skupinami vakcín a zodpovedajúcimi limitmi IS sa potom umocnil, aby sa získal pomer ID₅₀ GMT a zodpovedajúce 95 % IS.

⁴ SRR bola definovaná ako percento účastníkov pri každej návšteve po očkovaní s titrom ≥ 4 - násobkom zvýšenia hladiny ID₅₀ oproti východiskovej hodnote, ak je základná hodnota rovnaká alebo vyššia ako LLOQ alebo ≥ 4 -násobkom LLOQ, ak je základná hodnota nižšia ako LLOQ a vypočítané na základe n2 ako menovateľa.

⁵ 95 % IS pre SRR sa vypočítal pomocou Clopper-Pearsonovej metódy.

⁶ 95 % IS pre rozdiel v SRR bol vypočítaný na základe metódy Miettinen a Nurminen.

Nuvaxovid (Original, wuhanský kmeň)

Klinická účinnosť

Primárny cyklus

Klinická účinnosť, bezpečnosť a imunogenita Nuvaxovidu sa hodnotia v dvoch hlavných, placebom kontrolovaných štúdiách fázy 3: štúdia 1 (2019nCoV-301) prebiehajúca v Severnej Amerike a štúdia 2 (2019nCoV-302) prebiehajúca v Spojenom kráľovstve, a v štúdiu fázy 2a/b: štúdia 3 prebiehajúca v Juhoafrickej republike.

Štúdia 1 (2019nCoV-301)

Štúdia 1 je prebiehajúca, multicentrická, randomizovaná, pre pozorovateľov zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia fázy 3 s hlavnou štúdiou u dospelých účastníkov vo veku 18 rokov a starších prebiehajúcou v Spojených štátoch amerických a Mexiku a s pediatrickým rozšírením u účastníkov vo veku 12 až 17 rokov prebiehajúcou v Spojených štátoch amerických.

Účastníci vo veku 18 rokov a starší

Po zaradení boli účastníci v hlavnej štúdiu u dospelých stratifikovaní podľa veku (18 až 64 rokov a ≥ 65 rokov) a zaradení v pomere 2 : 1 do skupiny s Nuvaxovidom alebo placebom. Zo štúdie boli vylúčení účastníci, ktorí mali výrazne narušenú imunitu z dôvodu ochorenia spôsobujúceho imunitnú nedostatočnosť alebo chemoterapie pri aktívnej rakovine, dostávali dlhodobú imunosupresívnu liečbu alebo užívali imunoglobulín alebo produkty vyrobené z krvi počas predchádzajúcich 90 dní, boli tehotné alebo dojčili, alebo mali v anamnéze laboratórne potvrdený COVID-19. Účastníci s klinicky stabilným pridruženým ochorením boli do štúdie zaradení, rovnako ako účastníci s dostatočne kontrolovanou infekciou HIV.

Zaradenie dospelých do štúdie bolo dokončené vo februári 2021. Účastníci budú ďalej sledovaní počas 24 mesiacov od druhej dávky s cieľom vyhodnotiť bezpečnosť a účinnosť proti ochoreniu COVID-19. Po zhromaždení dostatočných údajov o bezpečnosti na podporu žiadosti o registráciu vakcíny na núdzové použitie boli počiatoční príjemcovia placeba pozvaní, aby dostali dve injekcie Nuvaxovidu s odstupom 21 dní, a počiatoční príjemcovia Nuvaxovidu boli pozvaní, aby dostali dve injekcie placeba

s odstupom 21 dní („zaslepené prekríženie“). Všetkým účastníkom bola ponúknutá možnosť pokračovať v ďalšom sledovaní v rámci štúdie.

Populácia na analýzu primárnej účinnosti (nazývaná súbor na analýzu účinnosti podľa protokolu [PP-EFF]) zahŕňala 25 452 účastníkov, ktorí dostali buď Nuvaxovid (n = 17 312), alebo placebo (n = 8 140), dostali dve dávky (1. dávka v 0. deň, 2. dávka v 21. deň, medián 21 dní [medzikvartilové rozpätie IQR 21 – 23 dní], rozsah 14 – 60 dní), nedošlo u nich k odchýlke od protokolu, ktorá by ich zo súboru vylučovala, a neobjavil sa u nich dôkaz o infekcii SARS-CoV-2 počas 7 dní po druhej dávke.

Demografické a východiskové charakteristiky boli vyvážené medzi účastníkmi, ktorí dostali Nuvaxovid, a tými, ktorí dostali placebo. V súbore na analýzu PP-EFF bol u účastníkov, ktorí dostali Nuvaxovid, medián veku 47 rokov (rozsah: 18 až 95 rokov), 88 % (n = 15 264) bolo vo veku 18 až 64 rokov a 12 % (n = 2 048) vo veku 65 rokov a starších, 48 % bolo žien, 94 % bolo zo Spojených štátov amerických a 6 % z Mexika, 76 % bolo belochov, 11 % černochoch alebo Afroameričanov, 6 % amerických indiánov (vrátane pôvodných obyvateľov Ameriky) alebo pôvodných obyvateľov Aljašky, 4 % Ázijcov a 22 % Hispáncov alebo Latinskoameričanov. Najmenej jedno pridružené ochorenie alebo charakteristika životného štýlu spojená so zvýšeným rizikom závažného priebehu COVID-19 bola prítomná u 16 493 (95 %) účastníkov. K pridruženým ochoreniam patrili: obezita (index telesnej hmotnosti (BMI) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$), chronické ochorenie pľúc, diabetes mellitus 2. typu, kardiovaskulárne ochorenie, chronické ochorenie obličiek alebo vírus ľudskej imunodeficiencie (HIV). Medzi ďalšie vysokorizikové charakteristiky patrili vek ≥ 65 rokov (s alebo bez pridruženého ochorenia) alebo vek < 65 rokov s pridruženým ochorením a/alebo so životnými alebo pracovnými podmienkami, ktoré zahŕňajú známu častú expozíciu vírusu SARS-CoV-2 alebo husto zaľudneným priestorom.

Prípady ochorenia COVID-19 boli potvrdené polymerázovou reťazovou reakciou (PCR) v centrálnom laboratóriu. Účinnosť očkovacej látky je uvedená v tabuľke 3.

Tabuľka 3: Účinnosť očkovacej látky proti ochoreniu COVID-19 potvrdenému PCR s nástupom od 7 dní po druhom očkovaní¹ – súbor na analýzu PP-EFF, štúdia 2019nCoV-301

Podskupina	Nuvaxovid			Placebo			% účinnosť očkovacej látky (95 % IS)
	Účastníci N	Prípady COVID- 19 n (%) ²	Miera výskytu za rok na 1 000 ľudí ²	Účastníci N	Prípady COVID- 19 n (%) ³	Miera výskytu za rok na 1 000 ľudí ²	
Primárny ukazovateľ účinnosti							
Všetci účastníci	17 312	14 (0,1)	3,26	8 140	63 (0,8)	34,01	90,4 % (82,9, 94,6) ^{3,4}

¹ Účinnosť očkovacej látky (VE) hodnotená u účastníkov bez závažných odchýlok od protokolu, ktorí sú séronegatívni (pre SARS-CoV-2) vo východiskovom stave a nemajú laboratórne potvrdenú aktuálnu infekciu SARS-CoV-2 s nástupom príznakov do 6 dní po druhej dávke a ktorí dostali kompletný predpísaný režim skúšanej očkovacej látky.

² Priemerná miera výskytu ochorenia za rok u 1 000 ľudí.

³ Na základe log-lineárneho modelu miery výskytu infekcie COVID-19 potvrdenej PCR s použitím Poissonovej regresie s liečebnou skupinou a vekovou vrstvou ako fixnými efektami a robustnou chybovou odchýlkou, kde $VE = 100 \times (1 - \text{relatívne riziko})$ (Zou 2004).

⁴ Splnené kritérium primárneho ukazovateľa účinnosti pre úspech so spodným hraničným intervalom spoľahlivosti (LBCI) $> 30 \%$ v plánovanej primárnej potvrdzujúcej analýze.

Účinnosť očkovacej látky Nuvaxovid pri prevencii nástupu ochorenia COVID-19 od siedmeho dňa po 2. dávke bola 90,4 % (95 % IS, 82,9, 94,6). V súbore na analýzu PP-EFF neboli u 17 312 účastníkov dostávajúcich Nuvaxovid hlásené žiadne prípady závažného ochorenia COVID-19 v porovnaní so 4 prípadmi závažného ochorenia COVID-19 hlásenými u 8 140 účastníkov dostávajúcich placebo.

Analýzy primárneho ukazovateľa účinnosti v podskupinách preukázali podobné bodové odhady účinnosti pre mužov a ženy a rasové skupiny, ako aj naprieč účastníkmi s pridruženými ochoreniami

spojenými s vysokým rizikom závažného priebehu ochorenia COVID-19. Neboli zaznamenané žiadne významné rozdiely v celkovej účinnosti očkovacej látky u účastníkov so zvýšeným rizikom závažného priebehu ochorenia COVID-19 vrátane tých, ktorí mali 1 alebo viac pridružených ochorení zvyšujúcich riziko závažného priebehu ochorenia COVID-19 (napr. BMI ≥ 30 kg/m² chronické ochorenie pľúc, diabetes mellitus 2. typu, kardiovaskulárne ochorenie a chronické ochorenie obličiek).

Výsledky účinnosti zodpovedajú zaradeniu účastníkov do štúdie prebiehajúcej v časovom období, kedy v oboch krajinách (USA a Mexiko), kde sa štúdia uskutočnila, prevažne cirkulovali kmene klasifikované ako varianty vyvolávajúce obavy alebo varianty záujmu. Údaje zo sekvenovania boli k dispozícii pre 61 zo 77 zaznamenaných prípadov ochorenia COVID-19 (79 %). Z nich bolo 48 zo 61 (79 %) identifikovaných ako varianty vyvolávajúce obavy alebo varianty záujmu. Najčastejšie identifikované varianty vyvolávajúce obavy boli alfa s 31/61 prípadmi (51 %), beta (2/61, 4 %) a gama (2/61, 4 %), zatiaľ čo najčastejšími variantmi záujmu boli iota s 8/61 prípadmi (13 %) a epsilon (3/61, 5 %).

Účinnosť u dospelých vo veku od 12 do 17 rokov

Hodnotenie účinnosti a imunogenicity Nuvaxovidu u dospelých účastníkov vo veku od 12 do 17 rokov sa vykonávalo v Spojených štátoch amerických v rozšírenej pediatrickej časti prebiehajúceho, multicentrického, randomizovaného, pre pozorovateľov zaslepeného, placebo kontrolovaného klinického skúšania fázy 3 2019nCoV-301. Celkovo 1 799 účastníkov, ktorým bolo v pomere 2 : 1 pridelené podávanie dvoch dávok Nuvaxovidu (n = 1205) alebo placebo (n = 594) intramuskulárnou injekciou s časovým odstupom 21 dní, predstavovalo populáciu na analýzu účinnosti podľa protokolu. Účastníci s potvrdenou infekciou alebo predchádzajúcou infekciou spôsobenou SARSCoV-2 v čase randomizácie neboli zahrnutí do analýzy primárnej účinnosti.

Zaradovanie dospelých bolo dokončené v júni 2021. Účastníci boli ďalej sledovaní po dobu najviac 24 mesiacov po druhej dávke s cieľom zhodnotiť bezpečnosť, účinnosť a imunogenicitu proti COVID-19. Po 60-dňovom bezpečnostnom sledovaní dostali počiatoční dospelí príjemcovia placebo možnosť podania dvoch injekcií Nuvaxovidu s časovým odstupom 21 dní, a počiatoční príjemcovia Nuvaxovidu dostali možnosť podania dvoch injekcií placebo s časovým odstupom 21 dní („zaslepené prekríženie“). Všetkým účastníkom bola ponúknutá možnosť pokračovať v ďalšom sledovaní v rámci klinickej štúdie.

Ochorenie COVID-19 bolo definované ako prvá epizóda mierneho, stredne závažného alebo závažného ochorenia COVID-19 potvrdeného PCR testom najmenej s jedným vopred definovaným príznakom v rámci každej kategórie závažnosti. Mierne ochorenie COVID-19 bolo definované ako horúčka, novo prepuknutý kašeľ alebo najmenej 2 ďalšie príznaky ochorenia COVID-19.

Bolo 20 prípadov symptomatického mierneho ochorenia COVID-19 potvrdeného PCR testom (Nuvaxovid, n = 6 [0,5 %]; placebo, n = 14 [2,4 %]), čo viedlo k odhadu účinnosti v danom bode 79,5 % (95 % IS: 46,8 %, 92,1 %).

V čase tejto analýzy bol sledovaný variant (VOC) delta (B.1.617.2 a rodové línie AY) prevládajúcim variantom šíriacim sa v USA a predstavoval všetky prípady, z ktorých sú k dispozícii údaje zo sekvenovania (11/20, 55 %).

Imunogenita u dospelých vo veku od 12 do 17 rokov Analýza odpovede neutralizačných protilátok proti SARS-CoV-2 po 14 dňoch od podania 2. dávky (35. deň) sa vykonala u dospelých účastníkov séronegatívnych na nukleoproteín anti-SARS-CoV-2 (NP) a PCR-negatívnych účastníkov pred liečbou. Odpovede neutralizačných protilátok sa porovnávali s výsledkami pozorovanými u séronegatívnych/PCR-negatívnych dospelých účastníkov vo veku od 18 do 25 rokov v rámci hlavného klinického skúšania u dospelých (populácia na analýzu imunogenicity podľa protokolu (PPIMM)), ako sa uvádza v tabuľke 4. Na neinferiornosť sa vyžadovalo splnenie nasledujúcich troch kritérií: spodná hranica dvojstranného 95 % IS pri pomere geometrického priemeru titrov (GMT) (GMT pri veku od 12 do 17 rokov/GMT pri veku od 18 do 25 rokov) $> 0,67$; odhad v danom bode pomeru GMT $\geq 0,82$; a spodná hranica dvojstranného 95 % IS pri rozdiely

pomerov sérokonverzie (SCR) (SCR pri veku od 12 do 17 rokov mínus SCR pri veku od 18 do 25 rokov) > -10%. Tieto kritériá neinferiornosti boli splnené.

Tabuľka 4: Upravený pomer geometrickej strednej hodnoty analýzy mikroneutralizácie týkajúcej sa titrov neutralizačných protilátok proti vírusu SARS-CoV-2 divokého typu v 35. deň celkovo a podľa vekovej skupiny (súbor na analýzu PP-IMM)¹

Analýza	Časový bod	Pediatrické rozšírenie (12 až 17 rokov) N = 390	Hlavná štúdia u dospelých (18 až 25 rokov) N = 416	12 až 17 rokov v porovnaní s 18 až 25 rokov
		GMT 95 % IS ²	GMT 95 % IS ²	GMR 95 % IS ²
Mikroneutralizácia (1/riedenie)	35. deň (14 dní od podania 2. dávky)	3 859,6 (3 422,8; 4 352,1)	2 633,6 (2 388,6; 2 903,6)	1,46 (1,25; 1,71) ³

Skratky: ANCOVA = analýza kovariancie; IS = interval spoľahlivosti; GMR = pomer GMT, ktorý je definovaný ako pomer 2 GMT na porovnanie 2 kohort podľa veku; GMT = geometrický priemer titrov; LLOQ = lower limit of quantitation = dolný limit vyčíslenia; MN = mikroneutralizácia; N = počet účastníkov v súbore na príslušnú analýzu PP-IMM v každej časti klinického skúšania s neabsentujúcou odpoveďou pri každej návšteve; PP-IMM = imunogenicitá podľa protokolu; SARS-CoV-2 = závažný akútne respiračný syndróm koronavírus 2.

¹ Tabuľka zahŕňa iba účastníkov v skupine s účinnou očkovačou látkou.

² Vykonali sa ANCOVA s kohortou podľa veku ako hlavný účinok a východiskové neutralizačné protilátky v MN analýze ako kovariát na získanie odhadu GMR. Jednotlivé hodnoty odpovede zaznamenané ako nedosahujúce LLOQ boli nastavené ak polovičné LLOQ.

³ Predstavuje (n1, n2) populácie definované ako:

n1 = počet účastníkov v hlavnej štúdii u dospelých (18 až 25 rokov) s neabsentujúcim výsledkom neutralizačných protilátok

n2 = počet účastníkov v pediatrickom rozšírení (12 až 17 rokov) s neabsentujúcim výsledkom neutralizačných protilátok

Štúdia 2 (2019nCoV-302)

Štúdia 2 bola multicentrická, randomizovaná, pre pozorovateľov zaslepená, placebo kontrolovaná štúdia fázy 3 na účastníkoch vo veku 18 až 84 rokov prebiehajúca v Spojenom kráľovstve. Po zaradení boli účastníci stratifikovaní podľa veku (18 až 64 rokov, 65 až 84 rokov) do skupiny s Nuvaxovidom alebo placebo. Zo štúdie boli vylúčení účastníci, ktorí mali výrazne narušenú imunitu z dôvodu ochorenia spôsobujúceho imunitnú nedostatočnosť, aktuálnej diagnózy či liečby rakoviny, autoimunitného ochorenia/stavu, dostávali dlhodobú imunosupresívnu liečbu alebo užívali imunoglobulín alebo produkty vyrobené z krvi počas predchádzajúcich 90 dní, mali poruchu krvácania alebo nepretržite užívali antikoagulanty, mali v anamnéze alergické reakcie a/alebo anafylaxiu, boli tehotné alebo mali v anamnéze laboratórne potvrdený COVID-19. Zaradení boli účastníci s klinicky stabilným ochorením definovaným ako ochorenie, ktoré si nevyžaduje významnú zmenu v liečbe alebo hospitalizáciu z dôvodu zhoršenia ochorenia počas 4 týždňov pred zaradením. Účastníci so známou stabilnou infekciou HIV, vírusom hepatitídy C (HCV) alebo vírusom hepatitídy B (HBV) neboli zo štúdie vylúčení.

Zaradovanie do štúdie bolo dokončené v novembri 2020. Účastníci boli ďalej sledovaní počas 12 mesiacov od primárneho cyklu očkovania s cieľom vyhodnotiť bezpečnosť a účinnosť proti ochoreniu COVID-19.

Súbor na analýzu primárnej účinnosti (PP-EFF) zahŕňal 14 039 účastníkov, ktorí dostali buď Nuvaxovid (n=7 020), alebo placebo (n=7 019), dostali dve dávky (1. dávka v 0. deň, 2. dávka v mediáne 21. deň (IQR 21 – 23 dní, rozsah 16 – 45 dní), nedošlo u nich k odchýlke od protokolu, ktorá by ich zo súboru vylučovala, a neobjavil sa u nich dôkaz o infekcii SARS-CoV-2 počas 7 dní po druhej dávke (Tabuľka 5).

Demografické a východiskové charakteristiky boli vyvážené medzi účastníkmi, ktorí dostali Nuvaxovid, a tými, ktorí dostali placebo. V súbore na analýzu PP-EFF pre účastníkov, ktorí dostali Nuvaxovid, bol medián veku 56,0 roka (rozsah: 18 až 84 rokov), 72 % (n=5 067) bolo vo veku 18 až 64 rokov a 28 % (n=1 953) vo veku 65 až 84 rokov, 49 % bolo žien, 94 % bolo belochov, 3 % Ázijcov, 1 % malo viacero rás, < 1 % bolo černochovo alebo Afroameričanov a < 1 % bolo Hispáncov alebo Latinskoameričanov, 45 % malo aspoň jedno pridružené ochorenie.

Tabuľka 5: Analýza účinnosti očkovacej látky proti ochoreniu COVID-19 potvrdenému PCR s nástupom najmenej 7 dní po druhom očkovaní – (populácia PP-EFF): Štúdia 2 (2019nCoV-302)

Podskupina	Nuvaxovid (Original, wuhanský kmeň)			Placebo			% účinnosť očkovacej látky (95 % IS)
	Účastníci N	Prípady COVID-19 n (%)	Miera výskytu za rok na 1 000 ľudí ¹	Účastníci N	Prípady COVID-19 n (%)	Miera výskytu za rok na 1 000 ľudí ¹	
Primárny ukazovateľ účinnosti							
Všetci účastníci	7 020	10 (0,1)	6,53	7 019	96 (1,4)	63,43	89,7 % (80,2, 94,6) ^{2,3}
Analýzy primárneho ukazovateľa účinnosti v podskupinách							
Vek 18 až 64 rokov	5 067	9 (0,2)	12,30	5 062	87 (1,7)	120,22	89,8 % (79,7, 94,9) ²
Vek 65 až 84 rokov	1 953	1 (0,10) ²	---	1 957	9 (0,9) ²	---	88,9 % (20,2, 99,7) ⁴

¹ Priemerná miera výskytu ochorenia za rok u 1 000 ľudí.

² Na základe log-lineárneho modelu výskytu s použitím modifikovanej Poissonovej regresie s logaritmicou link funkciou, liečebnou skupinou a vrstvou (veková skupina a spojená oblasť) ako fixnými efektami a robustnou chybovou odchýlkou [Zou 2004].

³ Splnené primárne kritérium ukazovateľa účinnosti pre úspech so spodným hraničným intervalom spoľahlivosti (LBCI) > 30 %, účinnosť bola potvrdená v predbežnej analýze.

⁴ Na základe Clopperovho-Pearsonovho modelu (v dôsledku malého počtu udalostí) boli 95 % IS vypočítané pomocou presnej binomickej Clopperovej-Pearsonovej metódy upravenej s ohľadom na celkový čas sledovania.

Tieto výsledky zodpovedajú zaradeniu so štúdiu, ktoré sa vykonalo v časovom období, keď v Spojenom kráľovstve cirkuloval variant B.1.1.7 (alfa). Identifikácia variantu alfa bola založená na zlyhaní detekcie cieľového génu S pomocou PCR. Údaje boli k dispozícii pre 95 zo 106 zaznamenaných prípadov COVID-19 (90 %). Z nich bolo 66 z 95 (69 %) identifikovaných ako variant alfa a ostatné prípady boli klasifikované ako iné ako alfa.

V súbore na analýzu PP-EFF neboli u 7 020 účastníkov dostávajúcich Nuvaxovid hlásené žiadne prípady závažného ochorenia COVID-19 v porovnaní so 4 prípadmi závažného ochorenia COVID-19 hlásenými u 7 019 účastníkov dostávajúcich placebo.

Vedľajšia štúdia so súbežným podávaním registrovanej očkovacej látky proti sezónnej chrípke
Celkovo bolo 431 účastníkov očkovaných súbežne inaktivovanými sezónnymi očkovacími látkami proti chrípke, pričom 217 účastníkov vedľajšej štúdie dostalo Nuvaxovid a 214 dostalo placebo. Demografické a východiskové charakteristiky boli vyvážené medzi účastníkmi, ktorí dostali Nuvaxovid, a tými, ktorí dostali placebo. V súbore na analýzu imunogenicity podľa protokolu (PP-IMM) bol u účastníkov, ktorí dostali Nuvaxovid (n = 191), medián veku 40 rokov (rozsah: 22 až 70 rokov), 93 % (n = 178) bolo vo veku 18 až 64 rokov a 7 % (n = 13) vo veku 65 až 84 rokov, 43 % bolo žien, 75 % bolo belochov, 23 % malo viacero rás alebo boli z etnických menšín a 27 % malo aspoň jedno pridružené ochorenie. Súbežné podávanie nemalo za následok žiadnu zmenu imunitnej odpovede na očkovacie látky proti chrípke meraných testom inhibície hemaglutinácie (HAI).

Pozorovalo sa 30 % zníženie protilátkových odpovedí na Nuvaxovid hodnotených testom anti-spike IgG s mierami sérokonverzie podobnými ako u účastníkov, ktorí nedostali súbežnú očkovaciu látku proti chrípke (pozri časť 4.5 a časť 4.8).

Štúdia 3 (2019nCoV-501)

Štúdia 3 bola multicentrická, randomizovaná, pre pozorovateľov zaslepená, placebo kontrolovaná štúdia fázy 2a/b na HIV-negatívnych účastníkoch vo veku 18 až 84 rokov a u osôb žijúcich s HIV (PLWH) vo veku 18 až 64 rokov prebiehajúca v Juhoafrickej republike. Osoby definované ako PLWH boli zdravotne stabilné (bez oportúnnych infekcií), dostávali vysoko aktívnu a stabilnú antiretrovírusovú liečbu a mali vírusovú záťaž HIV-1 < 1 000 kópií/ml.

Zaraďovanie do štúdie bolo dokončené v novembri 2020.

Súbor na analýzu primárnej účinnosti (PP-EFF) zahŕňal 2 770 účastníkov, ktorí dostali buď Nuvaxovid (n=1 408), alebo placebo (n=1 362), dostali dve dávky (1. dávka v 0. deň, 2. dávka v 21. deň), nedošlo u nich k odchýlke od protokolu, ktorá by ich zo súboru vylučovala, a neobjavil sa u nich dôkaz o infekcii SARS-CoV-2 počas 7 dní po druhej dávke.

Demografické a východiskové charakteristiky boli vyvážené medzi účastníkmi, ktorí dostali Nuvaxovid, a tými, ktorí dostali placebo. V súbore na analýzu PP-EFF pre účastníkov, ktorí dostali Nuvaxovid, bol medián veku 28 rokov (rozsah: 18 až 84 rokov), 40 % bolo žien, 91 % bolo černochoch/Afroameričanov, 2 % belochov, 3 % malo viacero rás, 1 % bolo Ázijcov a 2 % Hispáncov alebo Latinskoameričanov, 5,5 % bolo HIV-pozitívnych.

Celkovo 147 symptomatických miernych, stredne závažných alebo závažných prípadov ochorenia COVID-19 u všetkých dospelých účastníkov, seronegatívnych (na SARS-CoV-2) pri východiskovom stave, bolo podrobených úplnej analýze (súbor na analýzu PP-EFF) primárneho ukazovateľa účinnosti, pričom 51 (3,62 %) prípadov bolo pri Nuvaxovide a 96 (7,05 %) prípadov pri placebe. Výsledná účinnosť Nuvaxovidu bola 48,6 % (95 % IS: 28,4; 63,1).

Tieto výsledky zodpovedajú zaradeniu do štúdie, ktoré sa vykonalo v časovom období, keď v Juhoafrickej republike cirkuloval variant B.1.351 (beta).

Posilňujúca dávka

Imunogenicita u účastníkov vo veku 18 rokov a starších

Štúdia 2019nCoV-101, 2. časť

Bezpečnosť a imunogenicita posilňujúcej dávky Nuvaxovidu podanej ako posilňujúca dávka u zdravých dospelých účastníkov vo veku od 18 do 84 rokov, ktorí boli vo východiskovom stave séronegatívni na SARS-CoV-2 bola hodnotená v prebiehajúcej randomizovanej, placebo kontrolovanej, pre pozorovateľa zaslepenej klinickej štúdii fázy 2 (klinické skúšanie 2019nCoV-101, 2. časť). Celkovo 254 účastníkom (celý súbor na analýzu) boli podané dve dávky Nuvaxovidu (0,5 ml, 5 mikrogramov s 3-týždňovým časovým odstupom) v rámci primárneho vakcinačného cyklu. Podskupine 104 účastníkov bola podaná posilňujúca dávka Nuvaxovidu približne po 6 mesiacoch od podania 2. dávky primárneho cyklu. Podanie jednorazovej posilňujúcej dávky Nuvaxovidu malo za následok približne 96-násobné zvýšenie hladiny neutralizačných protilátok z GMT 63 pred posilňujúcou dávkou (189. deň) na GMT 6023 po podaní posilňujúcej dávky (217. deň) a približne 4,1-násobný nárast oproti vrcholu GMT 1470 (14 dní po podaní 2. dávky).

Štúdia 2019nCoV-101

Štúdia 3 bola randomizovaná, placebo kontrolovaná, pre pozorovateľa zaslepená klinická štúdia fázy 2a/b, v ktorej sa hodnotila bezpečnosť a imunogenicita posilňujúcej dávky u zdravých dospelých účastníkov vo veku od 18 do 84 rokov bez prítomnosti HIV a u zdravotne stabilizovaných osôb PLWH vo veku od 18 do 64, ktorí boli vo východiskovom stave séronegatívni na SARS-CoV-2. Celkovo 1173 účastníkom (súbor analýzy PP-IMM) bola podaná posilňujúca dávka Nuvaxovidu približne po 6 mesiacoch od dokončenia primárneho cyklu Nuvaxovidu (201. deň). Preukázalo sa približne 52-násobné zvýšenie hladiny neutralizačných protilátok z GMT 69 pred posilňujúcou dávkou

(201. deň) na GMT 3600 po podaní posilňujúcej dávky (236. deň) a približne 5,2-násobný nárast oproti vrcholu GMT 694 (14 dní po podaní 2. dávky).

Bezpečnosť a imunogenicitu očkovacích látok proti ochoreniu COVID-19 podaných ako posilňujúce dávky po dokončení primárneho vakcinačného cyklu inou schválenou očkovacou látkou proti ochoreniu COVID-19 sa hodnotila v nezávislej štúdii v Spojenom kráľovstve (UK).

V nezávislej, multicentrickej, randomizovanej, kontrolovanej štúdii fázy 2 iniciovanej skúšajúcim (CoV-BOOST, EudraCT 2021-002175-19) sa skúmala imunogenicitu posilňujúcej dávky u dospelých osôb vo veku od 30 rokov bez laboratórne potvrdennej infekcie vírusom SARS-CoV-2 v anamnéze. Nuvaxovid bol podaný najmenej 70 dní po dokončení primárneho vakcinačného cyklu ChAdOx1 nCov-19 (Oxford–AstraZeneca) alebo najmenej 84 dní po dokončení primárneho vakcinačného cyklu BNT162b2 (Pfizer–BioNTech). Titre neutralizačných protilátok merané analýzou divokého typu vírusu boli hodnotené 28 dní po podaní posilňujúcej dávky. V rámci skupiny, ktorej bolo pridelené podávanie Nuvaxovidu, 115 účastníkov absolvovalo dvojdávkový primárny cyklus ChAdOx1 nCov-19 a 114 účastníkov absolvovalo dvojdávkový primárny cyklus BNT162b2 pred podaním jednorazovej posilňujúcej dávky (0,5 ml) Nuvaxovidu. Po podaní Nuvaxovidu (Original, wuhanský kmeň) sa preukázalo posilnenie bez ohľadu na očkovaciu látku podanú pri primárnej vakcinácii.

Posilňovacia dávka u dospelých vo veku 12 až 17 rokov

Účinnosť posilňovacej dávky Nuvaxovidu u dospelých vo veku 12 až 17 rokov je odvodená z údajov posilňovacích dávok vakcíny zozbieraných u dospelých v štúdiách 2019nCoV-101 a 2019nCoV-501, pretože sa preukázalo, že Nuvaxovid vyvoláva porovnateľnú imunitnú reakciu a účinnosť po primárnom cykle u dospelých a dospelých, a schopnosť posilnenia vakcínou vyvolanej imunitnej reakcie, aká sa preukázala u dospelých.

Populácia starších osôb

Nuvaxovid bol hodnotený u osôb vo veku 18 rokov a starších. Účinnosť Nuvaxovidu bola konzistentná u starších osôb (≥ 65 rokov) a mladších osôb (18 až 64 rokov) u primárneho cyklu.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Nuvaxovidom v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie na prevenciu ochorenia COVID-19 (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Neaplikovateľné.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých štúdií toxicity po opakovanom podávaní, lokálnej tolerancie a reprodukčnej a vývinovej toxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Genotoxicita a karcinogenita

S adjuvans Matrix-M sa vykonali *in vitro* štúdie genotoxicity. Bolo preukázané, že adjuvans nie je genotoxický. Štúdie karcinogenity neboli vykonané. Karcinogenita sa neočakáva.

Reprodukčná toxicita

Štúdia vývinovej a reprodukčnej toxicity sa vykonala na samiciach potkanov, ktorým sa podali štyri intramuskulárne dávky (dve pred párením, dve počas gestácie) po 5 mikrogramov proteínu rS vírusu SARS-CoV-2 (približne 200-násobne viac ako v dávke 5 mikrogramov u ľudí po úprave s ohľadom na telesnú hmotnosť) s 10 mikrogramami adjuvans Matrix-M (približne 40-násobne viac ako v dávke 50

mikrogramov u ľudí po úprave s ohľadom na telesnú hmotnosť). Nepozorovali sa žiadne nežiaduce účinky súvisiace s očkovacou látkou na fertilitu, graviditu/laktáciu ani vývoj embrya/plodu a potomstva až do 21. dňa po narodení.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

hydrogenfosforečnan sodný heptahydrát
dihydrogenfosforečnan sodný monohydrát
chlorid sodný
polysorbát 80
hydroxid sodný (na úpravu pH)
kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)
voda na injekcie

Adjuvans (Matrix-M)

cholesterol
fosfatidylcholín (all-rac- α -tokoferol)
dihydrogenfosforečnan draselný
chlorid draselný
hydrogenfosforečnan sodný dihydrát
chlorid sodný
voda na injekcie

Pre adjuvans: pozri aj časť 2.

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi ani riediť.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená injekčná liekovka

12 mesiacov pri teplote 2 °C až 8 °C, chránené pred svetlom.

Preukázalo sa, že neotvorená očkovacia látka Nuvaxovid XBB.1.5 je stabilná najviac 12 hodín pri teplote 25 °C. Skladovanie pri teplote 25 °C nie je odporúčanou podmienkou skladovania ani prepravy, ale môže slúžiť ako základ pri rozhodovaní o použití v prípade dočasných teplotných odchýlok počas

12-mesačného skladovania pri teplote 2 °C až 8 °C.

Prepichnutá injekčná liekovka

Chemická a fyzikálna stabilita počas používania bola preukázaná počas 12 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C alebo 6 hodín pri izbovej teplote (najviac 25 °C) od času prvého prepichnutia ihlou po podanie.

Z mikrobiologického hľadiska sa po prvom otvorení (prvom prepichnutí ihlou) musí očkovacia látka použiť okamžite. Ak sa nepoužije ihneď, za časy a podmienky uchovávania počas používania zodpovedá používateľ, a nesmú prekročiť 12 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C alebo 6 hodín pri izbovej teplote (najviac 25 °C).

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke (2 °C-8 °C).
Neuchovávajúte v mrazničke.

Injekčnú liekovku uchovávajúte vo vonkajšej škatuli na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po prvom otvorení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Viacdávkové injekčné liekovky

5-dávková injekčná liekovka

2,5 ml disperzie v injekčnej liekovke (sklo typu I) so zátkou (brómbutylová guma) a hliníkovým krytom s modrým plastovým odklápacím viečkom.

Každá injekčná liekovka obsahuje 5 dávok po 0,5 ml.

Veľkosť balenia: 2 viacdávkové injekčné liekovky alebo 10 viacdávkových injekčných liekoviek

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Pokyny na zaobchádzanie a podávanie

S touto očkovacou látkou musí manipulovať zdravotnícky pracovník pomocou aseptických techník, aby sa zabezpečila sterilita každej dávky.

Príprava na použitie

- Očkovacia látka sa dodáva pripravená na použitie.
- Neotvorená očkovacia látka sa má uchovávať pri teplote 2 °C až 8 °C vo vonkajšej škatuli na ochranu pred svetlom.
- Bezprostredne pred použitím vyberte injekčnú liekovku s očkovacou látkou zo škatule v chladničke.
- Zaznamenajte dátum a čas likvidácie na označenie injekčnej liekovky. Použite do 12 hodín od prvého prepichnutia.

Kontrola injekčnej liekovky

- Viacdávkovú injekčnú liekovku jemne krúživým pohybom premiešajte pred každým natiahnutím dávky a medzi jednotlivými natiahnutiami. Nepretrepávajúte.
- Každá viacdávková injekčná liekovka obsahuje bezfarebnú až mierne žltú, číru až mierne opalizujúcu disperziu bez viditeľných častíc.
- Pred podaním vizuálne skontrolujte obsah injekčnej liekovky, či neobsahuje viditeľné častice a/alebo či nedošlo k zmene sfarbenia. Nepodávajúte očkovaciu látku, ak je prítomný niektorý z týchto javov.

Podanie očkovacej látky

- Každá injekčná liekovka obsahuje malý nadbytok, aby sa zabezpečilo, že z každej injekčnej liekovky sa bude dať extrahovať plných 5 dávok (z 2,5 ml injekčnej liekovky) po 0,5 ml.

- Každá 0,5 ml dávka sa natiahne do sterilnej ihly a sterilnej striekačky a podá sa intramuskulárnou injekciou, najlepšie do deltového svalu ramena.
- Nemiešajte očkovaciu látku v tej istej striekačke so žiadnymi inými očkovacími látkami ani liekmi.
- Nespájajte nadbytočné očkovacie látky z viacerých injekčných liekoviek.

Skladovanie po prvom prepichnutí ihlou

- Otvorenú injekčnú liekovku uchovávajte pri teplote od 2 °C do 8 °C najviac 12 hodín alebo pri izbovej teplote (najviac 25 °C) najviac 6 hodín po prvom prepichnutí, pozri časť 6.3.

Likvidácia

- Ak sa táto očkovacia látka nepoužije do 12 hodín pri skladovaní pri teplote od 2 °C do 8 °C alebo 6 hodín pri skladovaní pri izbovej teplote po prvom prepichnutí injekčnej liekovky, zlikvidujte ju, pozri časť 6.3.

Spôsob likvidácie

- Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/21/1618/006	10 viacdávkových injekčných liekoviek (5 dávok v každej injekčnej liekovke)
EU/1/21/1618/008	2 viacdávkové injekčné liekovky (5 dávok v každej injekčnej liekovke)

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 20. decembra 2021
Dátum posledného predĺženia registrácie: 03. októbra 2022

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.