

Datum: 18 mei 2021

Betreft : Wetenschappelijke evaluatie COVID-19 vaccin kandidaat VLA2001 van Valneva

Van: Wetenschappelijk Adviespanel Covid-19 vaccins: 5.1.2e, 5.1.2e,

5.1.2e, 5.1.2e, 5.1.2e, 5.1.2e

Aan: 5.1.2e, VWS

Bronnen: <https://www.knvm.org/vaccinologie/covid-19>; Valneva expert presentatie 8 april 2021; persberichten Valneva

Beschrijving VLA2001 vaccin en platform

Als basis van VLA2001 gebruikt Valneva heel geïnactiveerd SARS-CoV-2 virus. Door het virus te inactiveren, is het virus niet meer in staat te repliceren. De eiwitten van het virus, waaronder het spike-eiwit, blijven echter aanwezig, waardoor die een immuunrespons kunnen opwekken. Aan dit vaccin zijn twee adjuvantia toegevoegd (aluminium hydroxide en TLR9 agonist CpG). De combinatie van de twee adjuvantia gaf in preklinische studies een hogere antilichaam respons en betere T-cel respons dan één adjuvans. Het virus wordt gekweekt op Vero cellen en daarna geïnactiveerd met β -propiolactone (BPL). Net als bij andere covid-19 vaccins zullen er twee doses gegeven worden, met een interval van enkele weken tussen de eerste en tweede vaccinatie. Die interval was aanvankelijk 3 weken, maar in de Fase 3 studie is gekozen voor 4 weken. Sinovac en Sinopharm hebben al covid-19 vaccins met markttoelating buiten de EU die gebaseerd zijn op heel geïnactiveerd SARS-CoV-2 virus. Deze vaccins bevatten echter alleen aluminiumhydroxide als adjuvans, geen CpG.

Voor- en nadelen vaccin

Nadeel van deze manier van vaccinontwikkeling waarbij een heel virusdeeltje wordt gebruikt, is dat er speciale productiefaciliteiten met hoge veiligheids eisen (BSL-3) nodig zijn, waar er niet veel van beschikbaar zijn. Er is nog geen ervaring met een CpG-geadjuveerd geïnactiveerd heel virus vaccin tegen covid-19.

Voordeel van deze methode is dat het een beproefd concept is, gezien voorbeelden van goedwerkende, op deze manier geproduceerde vaccins, zoals polio vaccins. Geïnactiveerde virus vaccins werken doorgaans goed in alle leeftijdsgroepen. Een *ander voordeel* is dat het vaccin alle eiwit antigenen van het SARS-CoV virusdeeltje bevat, dus niet alleen het spike (S) eiwit zoals de meeste andere Covid-19 vaccins. Valneva liet in een expert-meeting zien dat gevaccineerden niet alleen T-cel immuniteit opbouwen tegen S, maar ook tegen het M en N eiwit, een proof of concept dat de immuun respons zich richt tegen meerdere eiwitten. Deze bredere basis voor immuniteit draagt bij aan betere kruisbescherming tegen opkomende 'variants of concern' (VOC) van SARS-CoV-2, met vooral mutaties in het S eiwit. Hiermee zou het vaccin als booster vaccin de immuunrespons kunnen verbreden tegen opkomende VOCs.

Valneva is momenteel het enige bedrijf in Europa dat begonnen is met klinische studies met een geïnactiveerd vaccin tegen covid-19. De Chinese bedrijven Sinovac en Sinopharm hebben ook geïnactiveerde covid-19 vaccins ontwikkeld, maar deze zullen zeer waarschijnlijk niet naar Nederland komen.

Ontwikkelaars met track record

Valneva is een Frans bedrijf dat een vaccin op de klassieke methode ontwikkelt: op basis van een geïnactiveerd virus. Deze manier van vaccinontwikkeling wordt al jaren gebruikt voor verscheidene vaccins, zoals geïnactiveerde polio vaccins. Valneva past deze technologie toe voor zijn goedgekeurde vaccin tegen Japanse encefalitis. Voor de fase 3 studie van VLA2001 in het VK werkt het bedrijf nauw samen met Britse onderzoekers van de Universiteit van Bristol.

Stadium van ontwikkeling en tijdspad

Er zijn nog geen wetenschappelijke publicaties of preprints over het ontwikkeltraject beschikbaar; gegevens uit het ontwikkeltraject komen uit persberichten en vertrouwelijke presentaties.

Preklinische studies : De gegevens van beschermingsproeven in niet-humane primaten (cynomolgus makaken) en hamsters laten een goed beschermingsprofiel zien.

Fase 1-2 studie

In december 2020 startte de fase 1-2 studie in het Verenigd Koninkrijk. Hierbij zijn drie verschillende doses getest in 153 gezonde volwassenen (18 tot 55 jaar). Het vaccin is voor alle doses veilig verklaard en er zijn alleen milde of matige bijwerkingen gemeld. Meer dan 90% van de deelnemers produceerde antistoffen. Ook was er een goede T-cel respons opgewekt. Op basis van deze resultaten is de fase 3 studie eind april/begin mei gestart met de hoge dosis van het vaccin.

Fase 3 studie (start 21 april 2021)

Doordat er in Europa en de Verenigde Staten al covid-19 vaccins op de markt zijn, is de fase 3 studie "Cov-Compare" (VLA2001-301) een non-inferiority immunogeniciteit vergelijkingsstudie, met als comparator vaccin Vaxzevria (AZ). In het VK zullen 3000 deelnemers van 30 jaar en ouder hieraan meedoen, waarbij 2000 deelnemers het Valneva vaccin zullen krijgen en 1000 deelnemers Vaxzevria. Uiteindelijk zullen de antistof titers van van SARS-CoV-2 S-specifieke neutraliserende antistoffen vergeleken worden tussen de twee groepen op 2 weken na de 2^e prik van een 2-doses immunizatie schema, toegediend met 4-weken interval. Ook wordt de veiligheid en verdraagbaarheid van het vaccin bepaald. Daarnaast zullen 1000 deelnemers tussen de 18 en 30 jaar het Valneva vaccin krijgen.

Valneva verwacht submittie van het registratiedossier naar de EMA in Q4 2021. Op grond daarvan zouden eerste kleine hoeveelheden vaccin eind 2021-begin 2022 geleverd kunnen worden. Er is nog geen Rolling Review aangevraagd bij de EMA. Valneva hoopt in de herfst van 2021 goedkeuring te krijgen in het VK.

Het bedrijf is verder bezig met het opzetten van aanvullende fase 3 studies: een heterologe booster studie en een brug-studie naar de vergelijkende immunogeniciteit van een vaccin gebaseerd op een VOC. Het bedrijf heeft aanwijzingen dat het productieproces robuust en geschikt genoeg is voor het kweken van variëte virus stammen en denkt vanaf de definitieve keuze van een stam 8 weken nodig te hebben voor het aanmaken van zaai virus voor productie.

Productie

De productie van het vaccin is inmiddels at risk gestart in Livingston, Schotland. Zo zullen er, als het vaccin goedgekeurd wordt, al veel doses beschikbaar zijn. Valneva staat open voor samenwerkingen voor vaccinproductie in andere regio's, mocht de vraag naar het vaccin groter zijn dan de productiecapaciteit in Schotland aan kan. Het CpG-1018 adjuvans komt van Dynavax. Het enige geregistreerde vaccin met deze TLR9 agonist is een recombinant eiwit vaccin, HEPLISAV-B, gebaseerd op recombinant gist cel-geproduceerd hepatitis B surface antigeen (HBsAg).

Het Verenigd Koninkrijk heeft inmiddels 100 miljoen doses besteld bij Valneva, waarvan de eerste 60 miljoen doses naar verwachting aan het einde van het eerste kwartaal van 2022 geleverd kunnen worden. Ze hebben hiernaast de optie om nog 90 miljoen doses te leveren aan het VK in 2023-2025. De totale waarde van de 190 miljoen doses kan oplopen tot 1.4 miljard euro.

Houdbaarheid product: Naar verluidt kan dit vaccin in de koelkast worden bewaard (2-8°C). Het is onbekend hoe lang.

Mogelijke rol Nederland

VLA2001 is het enige product in vergevorderd stadium van ontwikkeling met zicht op EU markt autorisatie dat ingezet kan worden voor het opwekken van VOC-brede immuniteit, hetzij als primair vaccin in de nog niet gevaccineerde populatie, hetzij, als boostervaccin, in reeds gevaccineerden of individuen na doorgemaakte Covid-19 infectie.

Advies mbt mogelijke joint procurement NL

De onderhandelingen tussen de EC en Valneva hebben niet geleid tot een advanced purchase agreement. VLA2001 is gebaseerd op een voor Europa nog uniek COVID-19 vaccinplatform, dat een goede track record heeft voor vaccins tegen andere infectieziekten en bredere bescherming zou kunnen bieden tegen opkomende VOC van SARS-CoV-2 dan huidige Covid-19 vaccins. Dit zouden wetenschappelijke redenen kunnen zijn om verder met Valneva in gesprek te gaan.

SAMENVATTING met aanbevelingen van het wetenschappelijk adviespanel Covid-19 vaccins t.a.v. het Valneva heel geïnactiveerd virus vaccin VLA2001

- Valneva's 'heel-geïnactiveerd virus vaccin' (VLA2001) bestaat uit een BPL-geïnactiveerd heel SARS-CoV-2 virus preparaat met de hulpstoffen aluminiumhydroxide en CpG1018
- Het type immuun respons dat deze combinatie van hulpstoffen stimuleert is een sterke Th1 respons, die het meest effectief geacht wordt in bescherming tegen COVID-19
- VLA2001 zit in fase 3 klinisch onderzoek. Mogelijke goedkeuring op basis van non-inferioriteit van immuniteit ten opzichte van het AstraZeneca vaccin wordt in Q4 van 2021 verwacht. Er zijn nog geen wetenschappelijke publicaties over de resultaten van het voorafgaande preklinische en het fase 1/2 traject van VLA2001
- Geïnactiveerde virus vaccins met aluminiumhydroxide als hulpstof zijn een klassiek beproefd platform voor veilige en werkzame vaccins in verschillende leeftijdsgroepen. Het toevoegen van de tweede hulpstof, CpG, aan dit type vaccins is nieuw en niet op grote schaal getest.
- Het vervaardigen van dit type vaccins vereist speciale productiefaciliteiten (veiligheidsniveau BSL-3). Valneva schaalte deze momenteel op en produceert at risk in afwachting van toelating.
- Een belangrijke meerwaarde van geïnactiveerde virus vaccins zoals VLA2001 is dat brede immuniteit wordt opgewekt tegen meerdere eiwitten van een virale ziekmaker: VLA2001-gevaccineerden ontwikkelen behalve tegen het S-eiwit, ook antistoffen en T-cellen tegen onder meer de M- en N-eiwitten van SARS-CoV-2. Deze bredere basis voor immuniteit kan zorgen voor effectieve kruisbescherming tegen opkomende varianten van SARS-CoV-2, die vooral ontsnappen aan immuniteit door mutaties in het S-eiwit
- Als enige geïnactiveerd virus product in het Europese covid-19 vaccin landschap dat toewerkt naar EMA registratie is VLA2001 ook het enige vaccin dat ingezet zou kunnen worden voor het opwekken van VOC-brede immuniteit, hetzij als eerste vaccin in nog niet gevaccineerden, hetzij als boostervaccin in reeds gevaccineerden of individuen na doorgemaakte covid-19 infectie.
- Indien toegelaten tot de EU markt zal VLA2001 niet aan Nederland worden geleverd op basis van een advanced purchase agreement tussen de EC en Valneva
- Vanwege bovengenoemde unieke meerwaarde van VLA2001 in de kruisbescherming tegen opkomende VOC adviseert het Wetenschappelijke Adviespanel de Nederlandse overheid om in gesprek te gaan over procurement van VLA2001 en daarbij te overwegen :
 - om inzage te vragen in preklinische en klinische data, inclusief immunogeniciteits data in ouderen
 - om onderbouwende immuniteits data te vragen voor kruisbescherming van VLA2001 tegen VOC
 - om waarde toe te kennen aan het meervoudig perspectief voor de inzet van een Valneva Covid-19 vaccin: VLA2001 als primair vaccin (2 doses) met brede VOC dekking, VLA2001 als heteroloog boostervaccin (mogelijk 1 dosis) voor verbreding van VOC dekking, en een eventueel opvolgproduct, op een VOC stam gebaseerd, als primair of (heteroloog) booster vaccin.