

Anhang zur wissenschaftlichen Begründung der STIKO-Empfehlung zur Impfung gegen COVID-19 Impfung mit dem COVID-19-Impfstoff Valneva

Inhalt

1. Studiencharakteristika (1, 2)	2
2. Risk of Bias-Bewertung: Zulassungstudie zur Wirksamkeit und Sicherheit von COVID-19 Valneva (1-3)	3
3. Evidence-to-Decision-Tabellen.....	5
4. Literaturverzeichnis.....	11

1. Studiencharakteristika (1, 2)

Studienname (Studiennummer)	VLA2001-301 (NCT04864561)		
Studienart	Randomisiert, beobachterverblindet, immuno-bridging		
Studienort	Vereinigtes Königreich		
Studienzeitraum	29.04.2021 – 24.09.2024		
Primärer Sicherheitsendpunkt	Häufigkeit und Schwere aller auftretenden unerwünschten Reaktionen		
Primäre Immunogenitätsendpunkte	<ul style="list-style-type: none"> - Überlegenheit neutralisierender Antikörpertiter gegenüber der Vergleichsgruppe - Nicht Unterlegenheit der Serokonversionsrate in Teilnehmenden über 30 Jahre gegenüber der Vergleichsgruppe (Abweichung +/-10%) 		
Intervention	COVID-19 Valneva¹ N=1040 n (%)	COVID-19 Valneva¹ N=1977 n (%)	Vaxzevria² N=995 n (%)
Altersgruppe	≥18 bis <30 Jahre	≥30 Jahre	≥ 30 Jahre
Alter (Jahren)			
n	1040	1977	995
Mittelwert (SD)	24,4 (3,23)	35,4 (5,02)	35,6 (4,81)
Median	25,0	34,0	35,0
Min; Max	18; 29	30; 68	30;71
Body Mass Index (kg/m²)			
n	1037	1975	993
Mittelwert (SD)	25,44 (5,054)	27,25 (5,370)	27,43 (5,535)
Median	24,40	26,20	26,50
Min; Max	16; 49	16; 80	17; 58
Altersgruppe (Jahren), n			
18-29	1040	0	0
30-55	0	1958	990
>55	0	19	5
Geschlecht, n (%)			
Männlich	555 (53,4)	1135 (57,4)	567 (57,0)
Weiblich	483 (46,4)	839 (42,4)	427 (42,9)
Diverse	2 (0,2)	3 (0,2)	1 (0,1)
Ethnische Herkunft³, n (%)			
Europa	955 (91,8)	1844 (93,3)	927 (93,2)
Gemischt	39 (3,8)	38 (1,9)	23 (2,3)
Asien	23 (2,2)	54 (2,7)	22 (2,2)
COVID-19 Testergebnis während Screening mittels Antikörperschnelltests			
Seropositiv	52 (5,0)	108 (5,5)	32 (3,2)
Seronegativ	988 (95,0)	1869 (94,5)	963 (96,8)

1: Inaktivierter, adjuvantierter, ganz Virus Impfstoff; Verabreichung in 2 Dosen à 33 Antigeneinheiten (*antigen units*, AU) im Abstand von mind. 28 Tagen.

2: Adenoviraler Vektor basierter Impfstoff; Verabreichung gemäß Zulassung.

3: Ethnien mit Inzidenz von über 2% sind angegeben.

2. Risk of Bias-Bewertung: Zulassungstudie zur Wirksamkeit und Sicherheit von COVID-19 Valneva (1-3)

Study	Outcome	Randomization Process	Deviations from intended interventions	Missing Outcome Data	Measurement of the Outcome	Selection of the reported result	Overall Bias
Study	SARS-CoV-2 Infections
	Symptomatic COVID-19	Low	Some concerns ¹	Some concern ²	Some concern ³	Low ⁴	Some concern
	Severe COVID-19	Low	Some concerns ¹	Some concern ²	Low ⁵	Low ⁴	Some concern
	Neutralising antibodies	Low	High ⁶	Some concern ⁷	Low ⁸	Low ⁴	High
	Local reactions	Low	Low ⁹	Low	Some concern ¹⁰	Low ⁴	Some concern
	Systemic reactions	Low	Low ⁹	Low	Some concern ¹⁰	Low ⁴	Some concern
	AESIs	Low	Low ⁹	Low	Some concern ¹¹	Low ⁴	Some concern
	AEs	Low	Low ⁹	Low	Some concern ¹¹	Low ⁴	Some concern
	SAEs	Low	Low ⁹	Low	Low ¹²	Low ⁴	Some concern

¹ unblinded personnel administered vaccination but deviations balanced between groups; unclear who was analysed, neither ITT, per-protocol, safety or immunogenicity.

² 1794/1978 assigned to Valneva evaluated; 941/997 assigned to Vaxzevria evaluated. Reasons for missing data not properly described, thus missingness could depend on true value.

³ self-assessment of COVID-19 symptoms with subsequent PCR confirmation; observer-blinded study, but unblinded personnel administered intervention and could have informed study participants consciously or unconsciously about treatment assignment. "Designated personnel involved in obtaining randomization codes and preparing the vaccines were not masked".

⁴ All evaluated outcomes were assessed and reported as defined in the study protocol.

⁵ knowledge of treatment assignment possible; however due to severity of outcome influence through knowledge unlikely.

⁶ unblinded personnel administered vaccination but deviations balanced between groups; immunogenicity population analysed, i.e. "all vaccinated baseline seronegative participants out of a subset of approximately 1200 participants (600 per group)"

⁷ 600 participants per group planned, approx. 500 per group evaluated. Reasons and proportions of missing data comparable across groups

⁸ knowledge of treatment assignment possible; however standard lab procedures performed and therefore measurement probably robust to awareness of intervention

⁹ unblinded personnel administered vaccination but deviations balanced between groups; safety population analysed.

¹⁰ self-reported outcome and knowledge of treatment assignment possible. Due to subjectiveness of outcome, influence through awareness of assignment possible

¹¹ outcome measurement not reported, probably self-reported before assessment through trial investigators. Due to subjectiveness of outcome, influence through awareness of assignment possible

¹² Due to objectiveness of outcome, influence through awareness of assignment unlikely.

3. Evidence-to-Decision-Tabellen

Soll für Personen ≥ 18 – 50 Jahre die Verwendung des Impfstoffes COVID-19 Valneva empfohlen werden?	
POPULATION:	Nicht-geimpfte Personen im Alter von ≥ 18 – 50 Jahren
INTERVENTION:	Grundimmunisierung gegen COVID-19 mit COVID-19 Valneva
VERGLEICH:	Grundimmunisierung gegen COVID-19 mit Vaxzevria
EDNPUNKTE:	SARS-CoV-2-Infektionen; Symptomatisches COVID-19; Schweres COVID-19 (inkl. Hospitalisierung oder Tod); SARS-CoV-2 neutralisierende Antikörper; unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, lokale Reaktionen, systemische Reaktionen
IMPFZIELE	<ol style="list-style-type: none"> (1) Verhinderung von schweren Verläufen einer COVID-19 (2) Verhinderung einer SARS-CoV-2 Infektion (3) Verhinderung einer SARS-CoV-2 Transmission

3.1 Bewertung

Problem		
Ist das Problem von Priorität?		
BEWERTUNG	EVIDENZ	WEITERE BEDENKEN
<input type="radio"/> Nein <input type="radio"/> Wahrscheinlich Nein <input type="radio"/> Wahrscheinlich Ja <input checked="" type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Unterschiedlich <input type="radio"/> Unsicher	<ul style="list-style-type: none"> • Seit Beginn der Pandemie >32 Mio COVID-19-Fälle und ca. 148 000 Todesfälle • Ca. 18% der 18-59 Jährigen weiterhin ungeimpft • Seit Auftreten der Omikron-Variante im Dezember 2021 war ein Rückgang der Vakzineffektivität (VE) der bislang in Deutschland verfügbaren COVID-19-Impfstoffe zu beobachten 	
Erwünschte Effekte		
Sind die zu erwartenden erwünschten Effekte groß?		
BEWERTUNG	EVIDENZ	WEITERE BEDENKEN
<input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Klein <input type="radio"/> Moderat	<ul style="list-style-type: none"> • Wirksamkeit vermutlich vergleichbar mit Vektor-Impfstoffen 	

<ul style="list-style-type: none"> ○ Groß ○ Unterschiedlich ● Unsicher 	<ul style="list-style-type: none"> ● Unzureichende Datenlage um VE (insb. gegen Omikron-Sublinien) abzuschätzen
---	--

Unerwünschte Effekte

Sind die zu erwartenden unerwünschten Effekte gering?

BEWERTUNG	EVIDENZ	WEITERE BEDENKEN
<ul style="list-style-type: none"> ○ Groß ○ Moderat ● Klein ○ Trivial ○ Unterschiedlich ○ Unsicher 		<ul style="list-style-type: none"> ● Häufiges Auftreten von lokalen und systemischen Ereignissen und AEs (ca. in 70-80% der Impfinge) ● Risiko für SAEs und AESIs sehr gering (<1%)

Vertrauen in die Evidenz

Wie ist das Vertrauen in die Evidenz?

BEWERTUNG	EVIDENZ	WEITERE BEDENKEN		
<ul style="list-style-type: none"> ○ Sehr gering ● Gering ○ Moderat ○ Hoch ○ Keine Studien identifiziert 	Wirksamkeit und Immunogenität		Sicherheit	
	Endpunkte	Vertrauen in die Evidenz	Endpunkte	Vertrauen in die Evidenz
	SARS-CoV-2 Infektionen	Endpunkt nicht erhoben	Unerwünschte Ereignisse	⊕⊕⊕○ Moderat
	COVID-19 Nachbeobachtung: Mittel 151,4 Tage	⊕⊕○○ Niedrig	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	⊕⊕⊕○ Moderat
	Schweres COVID-19 (inkl. Hospitalisierungen, ITS-Aufnahmen, Todesfälle)	⊕○○○ Sehr niedrig	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	⊕⊕○○ Niedrig
	SARS-CoV-2 neutralisierende Antikörper Titer (Wildtyp)	⊕⊕○○ Niedrig	Lokale Reaktionen nach 1. Oder 2. Dosis	⊕⊕⊕○ Moderat
	SARS-CoV-2 neutralisierende Antikörper Serokonversionsrate (Wildtyp) bewertet als: ≥4-facher Anstieg	⊕⊕○○ Niedrig	Systemische Reaktionen nach 1. Oder 2. Dosis	⊕⊕⊕○ Moderat
SARS-CoV-2 neutralisierende Antikörper Serokonversionsrate (Omikron) bewertet als: ≥4-facher Anstieg	⊕⊕⊕○ Moderat			
Werte Besteht erhebliche Unsicherheit darüber, ob die Intervention Akzeptanz in der Zielgruppe findet? (Nutzen-Risiko-Bewertung auf Patientenebene)				
BEWERTUNG	EVIDENZ	WEITERE BEDENKEN		
<ul style="list-style-type: none"> ○ Erhebliche Unsicherheit oder Variabilität 	Zu den Werten wurden keine systematischen Untersuchungen erhoben. <ul style="list-style-type: none"> ● Die Sicherheit des Impfstoff COVID-19 Valneva wird mit großer Wahrscheinlichkeit als sehr wichtig für die Impfentscheidung angesehen 			

<ul style="list-style-type: none"> ○ Mögliche Unsicherheit oder Variabilität ○ Wahrscheinlich keine Unsicherheit oder Variabilität ● keine Unsicherheit oder Variabilität 	<ul style="list-style-type: none"> ● Die Unsicherheiten bzgl. der Wirksamkeit können eine Impfscheidung negativ beeinflussen.
--	--

Balance der Effekte
Sind die erwünschten Effekte groß in Relation zu den unerwünschten Effekten?

BEWERTUNG	EVIDENZ	WEITERE BEDENKEN
<ul style="list-style-type: none"> ○ Nein ○ Eher nein ○ Unsicher ● Eher ja ○ Ja ○ Unterschiedlich 		<p>Im untersuchten Vergleich von COVID-19 Valneva und Vaxzevria spricht das Risiko-Nutzen-Verhältnis eher für eine Grundimmunisierung mit COVID-19 Valneva als für eine Grundimmunisierung mit Vaxzevria.</p> <p>Daten zu einer ungeimpften Vergleichsgruppe sind nicht verfügbar.</p>

Benötigte Ressourcen

Sind die erforderlichen Ressourcen gering?

BEWERTUNG	EVIDENZ	WEITERE BEDENKEN
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Nein <input type="radio"/> Eher nein <input type="radio"/> Unsicher <input checked="" type="radio"/> Eher ja <input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Unterschiedlich 		<ul style="list-style-type: none"> • Eine gesundheitsökonomische Analyse wurde bisher nicht durchgeführt. • Die Impfung wird durch den Bund finanziert und steht allen zu Impfenden kostenlos zur Verfügung.

Gleichheit

Hätte die Intervention aus Public Health Perspektive Auswirkung auf Ungleichgewichte bez. Gesundheit? (Würden Bevölkerungsgruppen von der Intervention benachteiligt?)

BEWERTUNG	EVIDENZ	WEITERE BEDENKEN
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Ungleichheit verstärkt <input type="radio"/> Ungleichheit eher verstärkt <input type="radio"/> Unsicher <input checked="" type="radio"/> Ungleichheit eher verringert <input type="radio"/> Ungleichheit verringert <input type="radio"/> Unterschiedlich 		<p>Eine STIKO-Empfehlung würde die Situation von Personen verbessern, die aufgrund von produktspezifischen Kontraindikationen keine oder keine weitere Impfung mit einem der bislang verfügbaren Impfstoffe erhalten können oder keine Impfung mit einem der verfügbaren Impfstoffe in Anspruch nehmen wollen.</p>

Akzeptanz

Wird die Option / Empfehlung von Entscheidungsträgern akzeptiert?

BEWERTUNG	EVIDENZ	WEITERE BEDENKEN
<ul style="list-style-type: none"><input type="radio"/> Nein<input checked="" type="radio"/> Wahrscheinlich Nein<input type="radio"/> Wahrscheinlich Ja<input type="radio"/> Ja<input type="radio"/> Unterschiedlich<input type="radio"/> Unsicher		<ul style="list-style-type: none">• Basierend auf Forsa-Daten, IPSOS-erhebung und Erfahrung mit Nuvaxovid keine wesentliche Verbesserung der Impfbereitschaft erwartbar• Ggfs. kann durch die Empfehlung von COVID-19 Valneva ein kleiner Effekt auf die Impfbereitschaft zur Booster-Impfung erzielt werden (CAVE: nicht zugelassen)

Durchführbarkeit

Ist die Intervention (Impfempfehlung) umsetzbar?

BEWERTUNG	EVIDENZ	WEITERE BEDENKEN
<ul style="list-style-type: none"><input type="radio"/> Nein<input type="radio"/> Wahrscheinlich Nein<input type="radio"/> Wahrscheinlich Ja<input checked="" type="radio"/> Ja<input type="radio"/> Unterschiedlich<input type="radio"/> Unsicher		<p>Die Impfungen können in die hausärztliche Versorgung integriert werden.</p> <p>Impfung wäre auch in Impfzentren denkbar.</p>

3.2 Zusammenfassung der Bewertungen

	BEWERTUNG						
PROBLEM	Nein	Wahrscheinlich Nein	Wahrscheinlich Ja	Ja		Unterschiedlich	Unsicher
ERWÜNSCHTE EFFEKTE	Trivial	Klein	Moderat	Groß		Unterschiedlich	Unsicher
UNERWÜNSCHTE EFFEKTE	Groß	Moderat	Klein	Trivial		Unterschiedlich	Unsicher
VERTRAUEN IN DIE EVIDENZ	Sehr gering	Gering	Moderat	Hoch			Keine identifizierten Studien
WERTE	Erhebliche Unsicherheit oder Variabilität	Mögliche Unsicherheit oder Variabilität	Eher keine Unsicherheit oder Variabilität	Keine Unsicherheit oder Variabilität			
BALANCE DER EFFEKTE	Vorteil für den Komparator	Wahrscheinlicher Vorteil für den Komparator	Weder Vorteil noch Nachteil für Intervention oder Komparaor	Wahrscheinlicher Vorteil für die Intervention	Vorteil für die Intervention	Unterschiedlich	Unsicher
RESCOURCEN	Hohe Kosten	Moderat Kosten	Vernachlässigbare Kosten und Einsparungen	Moderat Einsparungen	Hohe Einsparungen	Unterschiedlich	Unsicher
GLEICHHEIT	Verringert	Wahrscheinlich verringert	Wahrscheinlich kein Einschluss	Wahrscheinlich erhöht	Erhöht	Unterschiedlich	Unsicher
AKZEPTANZ	Nein	Wahrscheinlich Nein	Wahrscheinlich Ja	Ja		Unterschiedlich	Unsicher
DURCHFÜHRBARKEIT	Nein	Wahrscheinlich Nein	Wahrscheinlich Ja	Ja		Unterschiedlich	Unsicher

4. Literaturverzeichnis

1. Lazarus R, Querton B, Corbic Ramljak I, Dewasthaly S, Jaramillo JC, Dubischar K, et al. Immunogenicity and safety of an inactivated whole-virus COVID-19 vaccine (VLA2001) compared with the adenoviral vector vaccine ChAdOx1-S in adults in the UK (COV-COMPARE): interim analysis of a randomised, controlled, phase 3, immunobridging trial. The Lancet Infectious Diseases. 2022;Online first.

2. Valneva Austria GmbH. Study To Compare The Immunogenicity Against COVID-19, Of VLA2001 Vaccine To AZD1222 Vaccine. clinicaltrials.gov. 2021.
3. Vondeling Gerard, Christoph J. STIKO submission value dossier VLA2001. In: GmbH VA, editor. nicht veröffentlicht 2022.