

Attenuierte Influenza-Lebendimpfstoffe auf der Basis des Nichtstrukturproteins 1

Vivaldi Biosciences entwickelt attenuierte Influenza-Lebendimpfstoffe (LAIVs), um die vordringlichsten, von der Grippe verursachten öffentlichen Gesundheitsprobleme anzugehen: Es werden Impfstoffe benötigt, die Kinder und ältere Menschen besser gegen saisonale Influenza schützen, sowie eine rasche und wirksame Bekämpfung aufkommender Pandemien durch einfach zu verabreichende, sichere und protektive Impfstoffe ermöglichen. Die LAIV-Technologieplattform von Vivaldi eröffnet einen neuen Zugang zu Impfstoffen mit höherem Sicherheits- und Wirksamkeitspotenzial. Die Unternehmensstrategie von Vivaldi ist es, dieses Potenzial der Vakzine in klinischen Studien aufzuzeigen und sie in Zusammenarbeit mit führenden Pharmafirmen weiterzuentwickeln.

NS1 (Nichtstrukturprotein 1) ist ein multifunktionaler Virulenzfaktor von Influenza, den das Virus in infizierten Zellen produziert, um der Immunantwort des Wirtes entgegenzuwirken. Die LAIV-Technologieplattform von Vivaldi verwendet patentrechtlich geschützte *reverse genetics* und *plasmid rescue* Verfahren, um das Influenza NS1 kodierende Gen partiell oder komplett zu deletieren und so attenuierte, replikations-defiziente Impfstoffstämme herzustellen, die eine wirksamere Immunantwort mit breiter Kreuzprotektivität induzieren. Es wird davon ausgegangen, dass der Produktionsprozess für die aus Vero Zellkulturen gewonnenen LAIVs von Vivaldi im Vergleich zu traditionellen, auf bebrüteten Hühnereiern basierenden Herstellungsverfahren signifikante Vorteile hinsichtlich Zeitaufwand, Zuverlässigkeit, Effizienz und Kosten bietet.

Nichtstrukturprotein 1



deltaFLU quadrivalenter LAIV Zielproduktprofil (TPP)

- Breites Altersspektrum
- Kreuzprotektiv
- Replikations-defizient
- Adjuvansfrei
- Konservierungsmittelfrei
- Einzeldosis
- Darreichungsform: Nasenspray
- Sterile, vorgefüllte Sprayvorrichtung
- Hergestellt aus Vero Zellkulturen

Die in Form eines Nasensprays verabreichten LAIVs von Vivaldi induzieren im Nasen-Rachenraum eine Immunantwort, was genau dort, wo die zirkulierenden Viren in den Körper eindringen, zur Bildung einer ersten Verteidigungslinie sowie zu einer robusten, systemischen Immunantwort führt. Die LAIVs von Vivaldi stimulieren die körpereigene Produktion von Interferon, welches als natürliches Adjuvans fungiert. Dies führt zu einer Aktivierung der zellulären Immunantwort und einer verstärkten Produktion von Antikörpern nebst neutralisierenden Antikörpern, die kreuzreaktiv mit mutierten oder gedrifteten Influenzastämmen sind.

Vier abgeschlossene klinische Studien mit deltaFLU LAIVs aus attenuierten Impfstoffstämmen mit komplett deletiertem NS1 demonstrieren die vorläufige

Sicherheit und Wirksamkeit gegen 5 verschiedene Influenzastämme, einschließlich H5N1 (Vogelgrippe). Diese randomisierten, doppelblinden, plazebokontrollierten klinischen Studien wurden an insgesamt 245 erwachsenen Probanden durchgeführt. Vivaldi plant, in Europa eine Phase-II-Studie mit deltaFLU quadrivalentem LAIV gegen saisonale Influenza an Kindern im Alter von 6 Monaten bis 11 Jahren durchzuführen. Weiters hat Vivaldi einen LAIV Kandidaten mit partiell deletiertem NS1 (Int-NS1) entworfen, der ältere Menschen wirksam vor saisonaler Grippe schützen soll.

Saisonale Influenza ist eine schwere Erkrankung und ein gravierendes öffentliches Gesundheitsproblem. Weltweit werden jährlich eine Milliarde Fälle von saisonaler Influenza und bis zu 500.000 durch Grippe verursachte Todesfälle verzeichnet. Das *European Center for Disease Prevention and Control (ECDC)* berichtet, dass Influenza jährlich ungefähr 10% der europäischen Bevölkerung infiziert und ungefähr 38.500 Todesfälle verursacht. Die zunehmende Sensibilisierung für die Notwendigkeit von Gripeschutzimpfungen, erweiterte Impfempfehlungen und alternde Bevölkerungen sind die Triebkräfte für die zweistelligen Wachstumsraten auf dem Weltmarkt für saisonale Grippeimpfstoffe, der mit 5,5 Milliarden Dollar beziffert

Schwerpunkt: Pädiatrische Influenza

- Kinder sind die größte Reservoir- und Vektorpopulation
- Kinder erkranken doppelt so häufig an Grippe wie Erwachsene
- Jährlich erkranken weltweit 90 Millionen Kinder unter 5 Jahren an Grippe
- Bis zu 20% der pädiatrischen Influenzafälle erfordern eine Hospitalisierung
- Das Risiko einer schweren Erkrankung ist für Kinder unter 2 Jahren am höchsten

wird. Ältere Menschen und Kleinkinder sind am anfälligsten für Influenza und deren ernste Komplikationen. Herkömmliche Grippeimpfstoffe sind für diese Altersgruppen jedoch nur bedingt geeignet. Herkömmliche, inaktivierte Influenzavakzine ("Grippeimpfungen") sind bei Kindern nur mäßig und bei älteren Menschen unzureichend wirksam. Ein lizenzierter LAIV zeigt gute Wirksamkeit in der pädiatrischen Population, ist jedoch nicht für Kinder unter 2 Jahren und Erwachsene über 49 Jahre zugelassen.

Pandemische Influenza stellt weltweit eine ständige Gefahr für die öffentliche Gesundheit dar. Eine Pandemie kann durch ein Influenzavirus ausgelöst werden, das durch genetische Veränderungen in der Lage ist, Menschen zu infizieren und sich direkt von Mensch zu Mensch zu übertragen. Drei Grippepandemien im 20. Jahrhundert forderten mehr als 50 Millionen Menschenleben. Der H1N1 Influenzapandemie im Jahr 2009 fielen weltweit mehr als eine viertel Million Menschen zum Opfer. 2013 wurde erstmals berichtet, dass ein neuer Stamm mit Pandemie-Potenzial (H7N9) Erkrankungen bei Menschen hervorgerufen hat. Gelingt es diesem Stamm, sich direkt von Mensch zu Mensch zu verbreiten, besteht ein hohes Pandemierisiko. Um für die nächsten Pandemien gerüstet zu sein, haben Regierungen und internationale Gesundheitsorganisationen der Entwicklung von Impfstoffen hohe Priorität eingeräumt und erhebliche Finanzmittel dafür vorgesehen.

Vivaldi hat mit dem *National Institute of Allergy and Infectious Diseases* (USA) einen Vertrag über gemeinsame Forschung und Entwicklung (*Cooperative Research and Development Agreement – CRADA*) zur Entwicklung eines Int-NS1 LAIV Kandidaten gegen H7N9 abgeschlossen. Das Programm beinhaltet die Entwicklung eines Impfstoffkandidaten, der sich problemlos kommerziell herstellen lässt, sowie die Bereitstellung präklinischer Daten als Grundlage für klinische Studien an Probanden.

LAIV Technologie von Vivaldi in der Pandemievorsorge

- Ermöglicht rasches Reagieren auf neue Stämme durch patentrechtlich geschützte *reverse genetics* und *plasmid rescue* Verfahren
- Dosis-sparend, benötigt kein Adjuvans; potenzieller Schutz für unbehandelte Personen durch eine einzige Dosis
- Durch die Darreichungsform als Nasenspray zur Selbstverabreichung und für den Massengebrauch geeignet

Das Patentportfolio von Vivaldi ermöglicht die exklusive Nutzung und großen Handlungsspielraum bei der Verwendung von *reverse genetics* und *plasmid rescue* Verfahren zur Entwicklung und Herstellung von LAIVs mit modifiziertem NS1 sowie die exklusive Nutzung erteilter Patente für LAIVs mit partiell und komplett deletiertem NS1 und Herstellungsverfahren in interferon-defizienten Substraten.

Die Mitglieder des Management- und Konsulententeams von Vivaldi verfügen über langjährige Erfahrung in der Pharmaindustrie und großes Fachwissen in den Bereichen Virologie, Immunologie sowie in der Entwicklung und Herstellung von Grippeimpfstoffen. Die Firmengründer, Dr. Peter Palese und Dr. Adolfo Garcia-Sastre von der Mount Sinai School of Medicine, sowie Dr. Elliott Kieff von der Harvard Medical School, sind stets auf dem letzten Stand der Technologie und bringen ihr Fachwissen in die Firma ein. Geführt von NGN Capital, konnte Vivaldi mehr als 30 Millionen Dollar institutionelles Risikokapital lukrieren. Vivaldi hat ihren Sitz in Fort Collins, Colorado, USA; die europäische Schwestergesellschaft Vivaldi Biosciences AG ist in Wien, Österreich, ansässig.

Firmenleitung	Institutionelle Anbindung / Berufserfahrung
William Wick, MBA, COO & CFO Thomas Muster, PhD, CSO Douglass Given, MD, PhD, MBA, Director Peter Johann, PhD, Director John Costantino, JD, Director Hugues Bultot, Director	Vision Capital, ZoZa, National City Corporation Blue Sky Vaccines, AVIR Green Hills Bay City Capital, Mallinckrodt, Schering Plough, Monsanto NGN Capital, Boehringer Ingelheim, Hoffmann-LaRoche NGN Capital, Walden, Conair, Touche Ross MaSTherCell, Univercells
Wissenschaftliche Gründer und KonsulentInnen	Institutionelle Anbindung / Berufserfahrung
Peter Palese, PhD, <i>Scientific Founder, Advisor</i> Elliott Kieff, MD, PhD, <i>Scientific Founder, Advisor</i> Adolfo Garcia-Sastre, PhD, <i>Scientific Founder, Advisor</i> Robert Belshe, MD, <i>Advisor</i> Ann Arvin, MD, <i>Advisor</i> Paul Mendelman, MD, <i>Advisor</i>	Mount Sinai School of Medicine Brigham & Women's Hospital, Harvard Medical School Mount Sinai School of Medicine St. Louis University School of Medicine, NIAID Stanford University School of Medicine Takeda, LigoCyte, Aradis, Aviron/MedImmune, Merck