

Clinical efficacy and safety of a novel tetravalent dengue vaccine in healthy children in Asia: a phase 3, randomised, observer-masked, placebo-controlled trial.

Capeding MR¹, Tran NH², Hadinegoro SR³, Ismail H⁴, Chotpitayasonondh T⁵, Chua MN⁶, Luong CQ², Rusmil K⁷, Wirawan DN⁸, Nallusamy R⁹, Pitisuttithum P¹⁰, Thisyakorn U¹¹, Yoon IK¹², van der Vliet D¹³, Langevin E¹⁴, Laot T¹⁵, Hutagalung Y¹⁶, Frago C¹⁶, Boaz M¹⁷, Wartel TA¹⁶, Tornieporth NG¹⁴, Saville M¹⁸, Bouckennooghe A¹⁶; CYD14 Study Group. *Lancet*. 2014 Oct 11;384(9951):1358-65. 2014 Jul 10.

Efficacy of a Tetravalent Dengue Vaccine in Children in Latin America

Villar L¹, Dayan GH, Arredondo-García JL, Rivera DM, Cunha R, Deseda C, Reynales H, Costa MS, Morales-Ramírez JO, Carrasquilla G, Rey LC, Dietze R, Luz K, Rivas E, Montoya MC, Supelano MC, Zambrano B, Langevin E, Boaz M, Tornieporth N, Saville M, Noriega F; the CYD15 Study Group. *N Engl J Med*. 2014 Nov 3.

Hintergrund

- 390 Mio Dengue Infektionen/Jahr, davon 96 Mio Menschen mit symptomatischer Infektion
- Ca 30-fache Zunahme über die letzten 50 Jahre trotz grosser Anstrengungen zur Vektorkontrolle (Hauptvektor: *Aedes aegypti*)
- Ca 75% der Fälle in Asien
- 4 nah verwandte Flavi-Virus Serotypen
- Bis anhin kein lizenziertes Impfstoff; keine Therapie, versch. Impfstoff-Kandidaten in Entwicklung
- Kandidat-Impfstoff dieser Studie
 - o rekombinanter, attenuierter, tetravalenter Lebendimpfstoff (CYD-TDV) von Sanofi-Pasteur (4 Serotypen: Konstruktion aus dem 17D Gelbfieber-Impfvirus + Substitution von membran- und hüllen-codierenden Genen des Dengue-Virus; je 5.0 log₁₀ median cell culture infectious doses (CCID₅₀) → subkutane Applikation
 - o Phase I-II-Studien: 3-Dosen-Impfschema (0, 6, 12Mo): gut toleriert, immunogen
 - o Proof-of-concept Studie: 4002 4-11-jährige Kinder in Thailand → Wirkung 30-2% (95% CI 13-4-56-6)

Zwei Phase-III Studien:

- o Ziel: Effekt von 3 Dosen CYD-TDV auf sympt. und virologisch bestätigte Dengue-Infektionen
- o Methoden: Randomisierte, Placebo-kontrollierte Beobachter-maskierte Phase 3-Studie
2:1 Randomisierung
s.c. Impfung: Monate 0, 6 und 12

Asien (Capeding MR, Lancet)	Südamerika (Villar, NEJM)
Methoden - Inkl: Gesunde Kinder im Alter von 2-14 Jahren - Exkl: Fieber, Impfung <4Wo, Immunschwäche - Multizentrisch (Indonesien (3), Malaysia (2), Thailand (2), Vietnam (2), Philippinen(2)) - Juni 2011 - Dezember 2011 - klinische Visiten: Monate 0, 6, 12, 13, (18), 25 - Immunogenität/Reaktivität: alle Mo 13 subset: Mo 7	Methoden - Inkl: Gesunde Kinder im Alter von 9-16 Jahre - Exkl: Fieber, Impfung <4Wo, Immunschwäche - Multizentrisch (Kolumbien (9), Brasilien (5), Mexiko (5), Puerto Rico (2), Honduras (1)) - Juni 2011 - März 2012 - klinische Visiten: Monate 0, 6, 12, 13, (18), 25 - Immunogenität/Reaktivität: alle Mo 13 subset Mo 1, 7, 13, 25
- bei Fieber: d0-5: Blut für NS1-Antigentest, PCR (screen + Serotyp-spez. RT-PCR), IgM/IgG → pos=min 1/3 Test reaktiv. d7-17: Blut für IgM/IgG	
- Outcome: - 1° = Klinisch + virologisch dokumentierte Dengue Infektionen 28d nach 3. Impfung (Mo 13-25) - 2° = Klinisch + virologisch dokumentierte Dengue Infektionen nach mind 1 Impfung (Mo 0-25) Impf-Wirkung für schwere Dengue-Infektionen und Dengue hämorrhagisches Fieber (WHO-Definition), Hospitalisationen Immunogenitäts/Reaktivitäts-Subgruppen: deskriptiv	
Statistik - angenommene Impfwirkung von 70% (3 dosen) - angenommene Inzidenz 1-3%, dropout Rate 20%	Statistik - angenommene Impfwirkung von 70% (3 dosen) - angenommene Inzidenz 0.64%, dropout Rate 20%

<p>- 1 sided Risk 2.5%, lower bound des 95% CI = 25% → 57 Fälle für 90% Power notwendig → 10'278 Teilnehmer (6852 verum, 3426 placebo) notwendig - separate Messung für schwere Fälle/VHF - intention to treat / per protocol analysis</p>	<p>- 1 sided Risk 2.5%, lower bound des 95% CI = 25% → 57 Fälle für 90% Power notwendig → 20'875 Teilnehmer notwendig - separate Messung für schwere Fälle/VHF - intention to treat / per protocol analysis</p>
<p>Resultate</p> <ul style="list-style-type: none"> - 10'275 Kinder (VG: 6812, CG: 3424) (FIG 1) - 99% in beiden Gruppen hatten 3 Impfungen - vergleichbare Baseline Characteristics (TAB 1) - 68% pos. Dengue-IgG bei Beginn (altersabhängig) - Fieber: VG: 5816 (65%); CG: 3111 (35%) → 98% Testung - <u>595 (6%) virologisch bestätigte Dengue-Infekte</u> <ul style="list-style-type: none"> • 14 (2%) 2 Episoden • 250 > 28d nach 3. Impfung (VG: 117; CG: 133) → Wirkung (nach 3 Dosen): 56.5% (95% CI 44-66) (TAB 2) <ul style="list-style-type: none"> • Serotypen-spezifische Immunantwort (TAB 3) • Kaplan-Meier (FIG2) • Wirksamkeit besser für seropos. und ältere Kinder - <u>28/609 (5%) hämorrhagische Fieber</u> <ul style="list-style-type: none"> • VG: 8 (29%); CG 20 (71%) → Wirksamkeit 88.5% nach 3 Impfungen (95% CI 58.2-97.4) (TAB 2) - weniger Hospitalisationen in VG - 647 SAEs (VG 401; CG 245) (TAB 4) 	<p>Resultate</p> <ul style="list-style-type: none"> - 20'869 Kinder (VG: 13920, CG: 6949) (FIG 1) - 95% in beiden Gruppen hatten 3 Impfungen - vergleichbare Baseline Characteristics (TAB 1) - 80% pos. Dengue-IgG bei Beginn (altersabhängig) - Fieber: 10'053 → 89% Testung - <u>668 virologisch bestätigte Dengue-Infekte</u> <ul style="list-style-type: none"> • per protocol: VG: 176; CG: 221 • intention to treat: VG 277; CG: 385 → Wirkung (nach 3 Dosen): 60.8% (95% CI 52-68) (TAB 2) <ul style="list-style-type: none"> • Serotypen-spezifische Immunantwort (TAB 3) • Kaplan-Meier (FIG2) • Wirksamkeit besser für seropos. und ältere Kinder - <u>Hospitalisationen</u>: VG: 17; CG 43 → 60.8% (95% CI 64.7-89.5) - <u>schwere Dengue-Infektionen</u>: VG: 1; CG 11 → 95.5% (95% CI 68.8-99.9) - <u>hämorrhagische Fieber</u> : VG: 1; CG 10 → 95.0% (95% CI 64.9-99.9) (TAB 2) - 121 SAEs VG 0.6%; CG 0.6% (TAB 4)

Diskussion

Asien (Capeding MR, Lancet)

- Dengue-Impfstoff bei 3maliger Applikation bei 2-14-jährigen Kindern sicher und wirksam
- Da 99% dreimalig geimpft wurden → keine Aussage über Wirkung von 1 der 2 Dosen möglich
- Die insgesamt moderate Wirksamkeit wird aufgewogen durch die Häufigkeit von Dengue und der Verhinderung von Hospitalisationen / schweren Verläufen (Dengue Hemorrhagic Fever)
- Wie in Phase IIb war die Wirksamkeit gegen Serotyp 2 eingeschränkt (35%, nicht signifikant)
- Serostatus vor Impfung und Alter → wichtige Faktoren → ev länderspezifische Impfstrategien
- 2-Jahres-Safety gut

Südamerika (Villar, NEJM)

- Wirksamkeit von 3 Impfungen 60.8% für sympt + virolog. Bestätigte Dengue Infektion, 80.3% für Hospitalisation, 95.5% für schweres Dengue und D-HF.
- Bestätigt o.g. Studie

Probleme/Fragen beider Studien:

- keine sign. Wirkung für seronegative Kinder bei BL (43 und 35%)
- mögliche Kreuzreaktion mit Gelbfieber (Impfung)
- unterschiedliche Antworten auf verschiedene Serotypen