

## Phase 1 Trials of rVSV Ebola Vaccine in Africa and Europe – Preliminary Report

S.T. Agnandji et al., N Engl J Med vom 01.04.15 (online first)

### Background

- Zaire-Ebolavirus: Spezies mit der höchsten Mortalität unter den Ebolaviren.
- **Vesicular stomatitis virus (VSV)**: Familie der Rhabdoviridae. Wildtyp verursacht bei Tieren Vesikel, Ulzerationen auf der oralen Schleimhaut, an Füßen und Brustwarzen. Infektionen bei Menschen sind selten, asymptomatisch oder milde Influenza-Symptomatik. Nicht endemisch in Afrika, Europa.
- VSV genetisch so verändert, dass er das Glykoprotein vom Zaire-Ebolavirus exprimiert.
- Zur Beurteilung der Sicherheit und Immunogenität von verschiedenen Dosierungen von **rVSV-ZEBOV** (Zaire-Ebolavirus) wurden parallel, harmonisierte VEBCON Trials (an 4 verschiedenen Orten) initiiert.

### Methods

- Lambaréné (Gabon), Kilifi (Kenya), Hamburg: Open-label, nicht-kontrollierte, Phase 1 Studie zur Beurteilung der Sicherheit, Nebenwirkungsprofil und Immunogenität bei steigender Dosierung von rVSV-ZEBOV (300'000 bis 20 mill PFU) bei gesunden Erwachsenen (18-55 J.).
- **Genf**: Doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase 1 Studie für die Sicherheit und Immunogenität von rVSV-ZEBOV in der Dosierung von 10 und 50 mill PFU bei jungen Erwachsenen (18-65 Jahre).
- Injektion erfolgt i.m. (Deltoid). In Genf ersten 19 Patienten mit 10 mill PFU (Überwachung für 1 Woche). Nachher 1:1:1 randomly (10 oder 50 mill PFU, Placebo).
- Injektionsort, systemische Reaktionen und Medikationsgebrauch wurden für 7 Tage nach Injektion überwacht (Follow-up an Tag 14 und 28).
- **Arthralgie**: Alle (bis auf einen) bekamen Bildgebung (Sono, MRI), durch Rheumatologen gesehen (bis auf 2 Pers.). Hautläsionen wurden biopsiert (in Genf).
- Entwicklung eines quantitativen Reverse-Transkriptase-PCR assays (TaqMan). Untersuchung von Blut, Urin, Speichel (Hautläsion und Gelenkflüssigkeit).
- **Immunogenität**: Im Serum an Tag 0 und 28. Mit ELISA für ZEBOV-Glycoprotein-spezifische Antikörper (homologe Zaire-Kikwit Erregerstamm GP). Inaktiviertes ganzes Virion des Zaire-Guéckédou Erregerstammes.
- Neutralisierende Ak mit VSV-Pseudovirionen des ZEBOV 95 Kikwit-Stammes. Oder mit dem infektiösen ZEBOV Isolat Mayinga.

### Results

- Total 158 Teilnehmer (150 Impfung, 8 Placebo). Vom 17.11.14 bis 19.01.15, Unterbruch in Genf im 12/14, Wiederaufnahme der Impfung mit niedriger Dosierung (3 mill PFU). Follow-up mindestens 4 Wochen (bei 138 Pers.).
- Impfdosierung: 300'000 PFU bis 50 mill PFU.
- Keine schwerwiegenden NW. **90%** (124) mit mind. **1 NW** (meist mild oder moderat). Grad 3 Symptome bei 10-24%. Fieber bei 25-30% (in Lambaréné nur 5%).
- Hämatologische Veränderungen in den ersten Tagen bei allen. Lymphozytopenie am ersten Tag bei allen unabhängig der Dosierung, Virämie (Hamburg), darum **biologische Aktivität** auch bei 3 mill anzunehmen. Normalisierung am 2. Tag. Transiente Leukozytopenie bei 42-60% in Lambaréné. Leberwerte und Kreatinin unverändert.
- **rVSV-ZEBOV RNA** (mit Plasma RT-PCR) bei den meisten getesteten Patienten an Tag 1-3 nachweisbar.

Alle (ausser 8 Proben) waren bis zum Tag 7 negativ. **Virale RNA wurde nirgends im Speichel oder Urin** nachgewiesen. Gelegentliche orale Läsionen waren negativ für rVSV.

Genf: Keine Korrelation zwischen Peak-Virämie, Impfdosis, Alter, Geschlecht, Häufigkeit/ Intensität der NW oder der Lymphozytopenie.

- **Arthritis:** 11 von 51 mit Arthralgie (22%), nach rund 11d. Asymmetrische Beteiligung von im Mittel 2 peripheren Gelenken. Dauer im Mittel 8d (1 Pers. >3 Monate). Moderate funktionelle Beeinträchtigung.

Autoantikörper normal. 1 Patient, Nachweis von rVSV in Gelenk. Keine Assoziation zwischen Arthritis und Impfdosis, Alter, Geschlecht, Peak Virämie oder früherer Arthralgie.

- **Hautläsion:** Von den 11 Patienten mit Arthritis (Genf), 3 mit makulopapulärem Exanthem nach 7-9d (Dauer 7-15d), mit Vesikel an Finger/Zehen, mit reichlich VSV-Ag und positiver RT-PCR für rVSV (bis Tag 17). Plasma negativ. Andere Standorte ohne dermatologische Befunde.

- **Glykoprotein-spezifische Antikörper-Antwort:** 4 individuelle Assays. Low-Level Baseline Seropositivität bei 12 von 23 (52%) Teilnehmer in Lambaréné.

1 ZEBOV-GP-spezifische Ak (ELISA) bei allen Geimpften nachweisbar. Die niedrigste Dosis (300'000 PFU) immunogen (tiefere Antwort).

2 Seropositivität (0-53%) und Titer waren tiefer bei Gebrauch des ganzen Virions (ELISA).

3 Pseudovirion neutralization assay (PsVNA50): Bewertet die 50% Neutralisierungs-Kapazität, neutralisierende Ak bei Baseline nicht vorhanden (bei allen), nachher in 76-91% (84%).

4 Gebrauch von infektiösen ZEBOV-Partikel: Low-level neutralisierende Ak bei Baseline vorhanden bei 15-30% (in Genf nicht durchgeführt). Nach Gabe von rVSV-ZEBOV gibt es in beiden Assays einen signifikanten Anstieg der neutralisierenden Ak.

- Höhere Dosen von rVSV-ZEBOV lösen ähnliche GP-bindende Ak aus, jedoch höhere neutralisierende Ak-Titer.

## Discussion

- **Immunogenes Potential** nach einer Dosis von rVSV-ZEBOV-Impfung, möglicherweise auch als Postexposition prophylaxe.

- Sicherheit und Immunogenität gezeigt für rVSV-ZEBOV in vier weiter laufenden Trials.

- Akute inflammatorische Symptome wurden erwartet. Fieber in 20-30%. Dosisabhängigkeit der NW bei 300'000 und 3 mill PFU, aber nicht bei höheren Dosierungen.

- Transiente Nachweis rVSV-RNA deutet darufhin hin, dass das angeborene Immunsystem beteiligt ist bei der viralen Eliminierung. Virale Streuung ins Gelenk, Haut zeigt, dass angeborene Abwehr nicht immer ausreicht für eine komplette virale Kontrolle. Virus war jedoch nur in Geweben nachweisbar (nicht im Plasma).

- **Arthritis:** In Genf bei 9 von 51 (18%) bestätigt, Vermutung bei weiteren 2. DD: Autoimmunität (rasche Beginn unwahrscheinlich, fehlende Ak)? Lytische Effekte der infizierten Synovialzellen? Immunkomplex-Ablagerungen?

Prognose der Virus-induzierten Arthritis wird als günstig beurteilt (Erfahrung mit Röteln).

- Es wurden **GP-bindende Ak** gebildet, zeigt Immunogenität bei Menschen (egal welche Dosis). **Neutralisierende Ak** wurden in den meisten Patienten generiert (Dosisabhängigkeit gezeigt). Rolle von neutralisierenden und GP-bindenden Ak unbekannt im Schutz gegen Ebola, Aussage über die Höhe der Impfdosis zum optimalen Schutz nicht möglich.

- **Konklusion:** - Beitrag zur Dosis-Selektion der Impfstoffhersteller

- Erhöhte Bewusstsein für spezifische NW (durch Impfung)

- Führt zu Änderung des Protokolls für Phase 2 und 3 (Sicherheit)

- rVSV-ZEBOV Impfung ist immunogen in der Dosis von 300'000 - 50 mill PFU.

- Virale Dissemination (Haut, Gelenke) müssen gegen möglichen Benefit durch Impfung abgewogen werden