

## Efficacy of an Adjuvanted Herpes Zoster Subunit Vaccine in Older Adults.

Lal, H., Cunningham, A. L., Godeaux, O., Chlibek, R., Diez-Domingo, J., Hwang, S.-J., et al. *N Engl J Med.* 2015 Apr 28.

### Hintergrund & Zielsetzung

- 90% Durchseuchung der Bevölkerung mit VZV, bis zum 85. Lebensjahr Reaktivierung bei 50% der latent Infizierten
- Personen > 50 Jahre mit erhöhtem Reaktivierungsrisiko und häufigeren Komplikationen (post-zosterische Neuralgie, Zoster ophthalmicus)
- Immunität gegen Herpes zoster T-Zell-abhängig (CD4 Zellen)
- Bisheriger Impfstoff Zostavax<sup>®</sup> ist eine Lebendvakzine mit einer 51 – 66% Wirksamkeit gegen Reaktivierungen von Zoster bzw. post-zosterischer Neuralgie bei Patienten > 60 J.
- Abnehmende Effektivität von Zostavax<sup>®</sup> mit zunehmendem Alter, als Lebendimpfstoff bei Immunsupprimierten nicht zugelassen (38% Effektivität bei > 70-jährigen)
- Präklinische Studien zu einem Untereinheiten-Impfstoff VZV Glykoprotein E mit dem Adjuvans AS01B (HZ/su) hemmt die Ausbreitung von VZV zwischen Zellen
- AS01B: monophosphoryliertes Lipid A und QS21 (Saponin/Detergens) in Liposomen
- AS01B ist ein Verstärker der CD4-Zellen und der B-Zellantwort, stimuliert VZV Glykoprotein E-spezifische CD4 und CD8 Zellen
- In Phase 1/2 gute Immunogenität, guter Impftiter nach 3 Jahren und gute Verträglichkeit bei Älteren und Immunsupprimierten (121 Patienten nach autologer SZT)
- Veröffentlichung des primären Endpunkts bei noch laufender Studie

### Methodik

|                     |   |
|---------------------|---|
| Studiendesign       | <ul style="list-style-type: none"><li>• Randomisierte, multizentrische, Plazebo-kontrollierte</li><li>• Interventionsstudie. 1:1 Randomisierung Impfstoff oder Plazebo</li><li>• Stratifizierte Rekrutierung in Altersgruppen 50-59, 60-69, 70 und älter</li></ul>  |
| Impfstoff           | 0,5 ml rekombinantes HZ/su in liposomaler Formulierung mit AS01B injiziert in den Oberarm an Tag 0 und 30   |
| Setting             | Studienzentren in 18 Ländern  |
| Follow-up           | <u>Alle:</u> Follow up 30-täglich für 60 Monate (5 Jahre)<br><u>bei Zoster</u> 90 Tage bzw. 4 Wochen nach Schmerzfreiheit<br>mittleres Follow Up 3,2 Jahre (aktuelle Publikation, Studie läuft weiter)  |
| Einschlusskriterien | Alter $\geq$ 50 Jahre   |
| Ausschlusskriterien | <ul style="list-style-type: none"><li>• bisher keine Reaktivierung von VZV (klinischer Zoster)</li><li>• Impfung gegen VZV oder Herpes zoster</li><li>• Immundefizienz, Immunsuppressiva, Malignität</li><li>• Autoimmunerkrankungen</li><li>• Allergie gegen Impfstoffkomponenten</li></ul>  |
| Falldefinition      | <ul style="list-style-type: none"><li>• Schmerzhafter, einseitiger Rash ohne Alternativdiagnose</li><li>• Eigendiagnose durch Patient; vermerk in Tagebuch</li><li>• Bestätigung &lt; 48 h durch Studienarzt (Photodokumentation) &amp; PCR</li><li>• Unklare Fälle (PCR nicht auswertbar oder fehlend) Klassifikation durch verblindetes Komitee (92 Fälle; 33 unklare Fälle als kein Zoster gewertet)</li></ul> |
| 1° Endpunkt         | Risiko Entwicklung Zoster verglichen mit Kontrollen   |
| 2° Endpunkte        | <ul style="list-style-type: none"><li>• Sicherheit und Nebenwirkungen</li><li>• Patiententagebuch 7 Tage nach Impfung, Grading 0 – 3</li><li>• Adverse Events bis Tag 30, SAE während 12 Monaten</li></ul>  |
| Statistik           | Intention To Treat Analyse; modifizierte ITT  |

## Ergebnisse

### *Eingeschlossene Patienten (Tabelle 1 und Figure 1)*

- 16.160 Patienten zwischen August 2010 und Juli 2011 rekrutiert (7698 HZ/su-Gruppe, 7713 Plazebogruppe)
- 749 ausgeschlossen 0,9% (726 Verletzung GCP Regeln, 23 haben keinen Impfstoff erhalten)
- 15.411 ITT Population, 14.759 (95.8%) modifizierte ITT (fehlerhafte, unvollständige Impfung, Zoster < 30 Tage nach erster Dosis)
- Interventions- und Plazebogruppe hinsichtlich Demographie vergleichbar
- mittlere Alter 62 Jahre, 23% 70 Jahre und älter, 51% Europäer

### *Wirksamkeit (Tabelle 2)*

- 408 Zosterfälle durch Patienten dokumentiert, 244 bestätigte Fälle (90% PCR positiv) während Follow-up von 3,2 Jahren
- Von den bestätigten 216 Fällen 6 in der HZ/su-Gruppe (modified ITT), 210 in der Plazebogruppe
- HZ/su Gruppe 0,3 Zosterfälle/1000 Patientenjahre versus 9,1 Plazebogruppe (97,2% Efficacy, CI 93,7 – 99%,  $p < 0,001$ )
- Effektivität der Vakzine 97% in allen Altersdekaden ( modified ITT Analyse)
- ITT Analyse praktisch keine Unterschiede

### *Nebenwirkungen / Sicherheit (Tabelle 3)*

- Nebenwirkungen innerhalb 7 Tage nach Impfung: 84% HZ/su-Gruppe, 35% Kontrollgruppe
- 17% Grad 3 Nebenwirkungen (beeinträchtigt tägliche Aktivitäten) in HZ/su Gruppe (3,2% Plazebo)
- Lokale Nebenwirkungen (82% HZ/su-Gruppe versus 11% Kontrollen), Allgemeinreaktion 66% versus 29%
- Allgemeinsymptome: Fatigue 46 vs. 16%, Myalgie 46 vs. 12% Fieber 21% vs. 3%
- Dauer Nebenwirkungen 1 – 3 Tage nach Impfung
- Innerhalb 30 Tage nach Impfung 231 SAE meldet (103 HZ/su, 128 Plazebo, 1,1% vs. 1,3%)
- 4 SAEs bestätigt: 3 Plazebo, 1 HZ/su Gruppe (Synkope, Mononeuritis, Ertaubung, AP)
- Kein Unterschied SAE während Follow-up 3,5 Jahre
- keine vermehrten Autoimmunerkrankungen in HZ/su-Gruppe

## Diskussion

Kernaussagen HZ/su ist hocheffektiv und auch bei Älteren gleich wirksam

Stärken

- Grosse Studie mit sauberer Methodik
- Klare Studienergebnisse
- Belastbare Daten zu den Nebenwirkungen
- Totimpfstoff – potentiell besseres Sicherheitsprofil bei Immunkompromittierten (Kontraindikation bei Zostavax®)

Limitationen Fehlende Daten

- Dauer der Protektion? Auffrischungsimpfung notwendig?
- seltene Nebenwirkungen?
- Wirksamkeit & Sicherheit bei Immunkompromittierten?
- Verhinderung von Komplikationen (post-zosterische Neuralgie) – laufende Studie
- Schlechtere Verträglichkeit als Zostavax® (Fieber) – Problem von adjuvantierten Impfstoffen
- AS01B bisher nicht zugelassen, klinische Erfahrung jedoch anhand anderer experimenteller Impfstoffe (Malaria, TB, Hepatitis B, HIV)

Fazit Vielversprechender Impfstoff besonders für Risikogruppen; Nebenwirkungen werden Akzeptanz beeinträchtigen