

## Tolérance, immunogénicité et confirmation de dose pour le vaccin inactivé contre le virus de l'Encéphalite Japonaise, Ixiaro<sup>®</sup>, IC51, chez des enfants philippins âgés de 3 à < 12 ans

Monchecourt F<sup>1</sup>, Dubischar-Kastner K<sup>2</sup>, Kadlecek V<sup>2</sup>, Sablan Jr. B<sup>3</sup>, Fay Borja-Tabora C<sup>4</sup>, Gatchalian S<sup>5</sup>, Eder S<sup>2</sup>, Schuller E<sup>2</sup>, Taucher C<sup>2</sup>, Westritschnig K<sup>2</sup>, Klade C<sup>2</sup>

1. Novartis Vaccines & Diagnostics, Suresnes, France

2. Intercell AG, Campus Vienna Biocenter3, 1 030 Vienna, Austria

3. Department of Pediatrics, University of the Philippines Manila, Philippine General Hospital

4. Research Institute for Tropical Medicine, Department of Health, Philippines

5. University of the Philippines, Manila

*Med Trop* 2011 ; 71 : 367-370

**RÉSUMÉ** • Ixiaro<sup>®</sup>, vaccin contre l'Encéphalite Japonaise (EJ), cultivé sur cellules Vero et inactivé, est indiqué chez l'adulte. Le développement en pédiatrie en cours comporte une étude de phase III, randomisée, contrôlée ouverte chez les enfants de 3 à <12 ans, menée aux Philippines, pays endémique à l'EJ. La phase initiale a consisté en une recherche de dose chez 200 enfants de 2 mois et < 12ans, randomisés en deux groupes, l'un recevant la dose adulte complète (6 µg/0,5ml) et le second recevant une demi-dose (3 µg/0,25ml) à J0 et J28. Les titres d'anticorps neutralisants ont été mesurés par le Test de Neutralisation par Réduction de Plages (TNRP) à J56 et les effets indésirables (EI) locaux et systémiques ont été recherchés activement jusqu'à J7 et passivement jusqu'à J56. Les 2 groupes étaient bien équilibrés sur le plan démographique (âge moyen 7,6 ans) et pour l'immunité initiale (anticorps du virus de l'EJ (TNRP) chez 14% , IgG 1-4 contre le virus de la Dengue (ELISA) chez 51%). Les résultats ont montré une différence non significative entre les taux de séroconversion (TSC) à J56 (100,0%, et 95,9% p=0,058) mais une supériorité significative pour les titres en moyenne géométrique (TMG) en faveur de la dose de 0,5ml versus 0,25ml (214 versus 111, ratio TMG de 1,92 respectivement). Les effets indésirables furent majoritairement légers avec de la fièvre comme réaction systémique la plus fréquente (14% et 21% pour le groupe 0,5ml et 0,25ml respectivement). Parce que les TSC étaient meilleurs et les TMG significativement supérieures, la dose adulte complète de 6 µg/0,5 ml a été retenue pour la suite du développement dans ce groupe d'âge.

**MOTS-CLÉS** • Vaccin. Dose d'administration. Enfant. Encéphalite japonaise. Philippines.

### TOLERANCE, IMMUNOGENICITY AND DOSING OF AN INACTIVATED JAPANESE ENCEPHALITIS VACCINE, IXIARO<sup>®</sup>, IC51, IN 3- TO 12-YEAR-OLD CHILDREN IN THE PHILIPPINES

**ABSTRACT** • Ixiaro<sup>®</sup>, a Vero cell-derived, inactivated Japanese encephalitis (JE) vaccine, is licensed for adults. A pediatric development is on going, including a randomized, controlled open-label Phase III study in a JE endemic country (Philippines) in children aged 3 to < 12 years. In the initial dose-finding run-in phase, 200 children aged 2 months to < 12 years were randomized to receive a full adult dose (6 µg/0.5ml) or half (3 µg/0.25ml) dose at Days 0 and 28. Neutralizing Antibody titers were assessed by Plaque Reduction Neutralization Test (PRNT) at Day 56. Systemic and local adverse events (AEs) were solicited for 7 days, unsolicited AEs were collected up to Day 56. Demographic data (mean age 7.6 years) and baseline Flavivirus immunity (JE virus antibodies (PRNT) in 14%, Dengue virus 1-4 IgG (ELISA) in 51%) were well balanced among the 2 groups. Results demonstrated that seroconversion rates (SCR) at Day 56 did not differ significantly (100.0% and 95.9% p=0.058) but GMT was statistically significantly higher (214 versus 111, GMT ratio 1.92) for 0.5ml versus 0.25ml dose respectively. The majority of AEs was mild, not related and the most common solicited systemic symptom was fever (14% in the 0.5ml and 21% in the 0.25ml group). Due to higher SCR and significantly higher GMTs, the full adult dose of 6 µg/0.5 ml will be pursued for further development in this age group.

**KEY WORDS** • Vaccine. Dosing study. Children. Japanese Encephalitis. Philippines.

L'encéphalite japonaise est une arbovirose qui a d'abord été décrite au Japon, dont l'agent responsable est un virus du groupe des « Flavivirus » transmis par les moustiques du genre Culex. Le virus infecte de nombreux oiseaux (sauvages ou domestiques) et certains mammifères (dont l'Homme). Le réservoir de virus le plus important est le porc domestique. L'EJ est actuellement présente dans toute l'Asie du Sud et de l'Est où elle affecte chaque année 30 à 50 000 ( ) personnes, provoque 10 à 15 000 (1) décès, avec approximativement 50% des survivants avec des séquelles neu-

rologiques. Elle est largement sous-estimée car la majorité des infections sont asymptomatiques, sachant que de 1 sur 25 à 1 sur 1000 infections donne suite à une encéphalite (2). L'EJ est la principale cause de maladie neurologique et d'invalidité d'origine virale en Asie, et représente aussi une menace imprévisible pour les voyageurs ; il n'existe aujourd'hui aucun traitement spécifique. Le risque réel pour un voyageur est mal connu avec 55 cas cliniques publiés entre 1973 et 2008 (3). Le vaccin est donc la meilleure protection contre l'EJ pour les voyageurs en Asie du Sud-Est visitant une zone endémique pendant la saison à risque, en complément des mesures de protection personnelle telles que les moustiquaires et répulsifs. En 2007, les européens représentaient 54 % des 184 mil-

• Correspondance : francoise.monchecourt@novartis.com

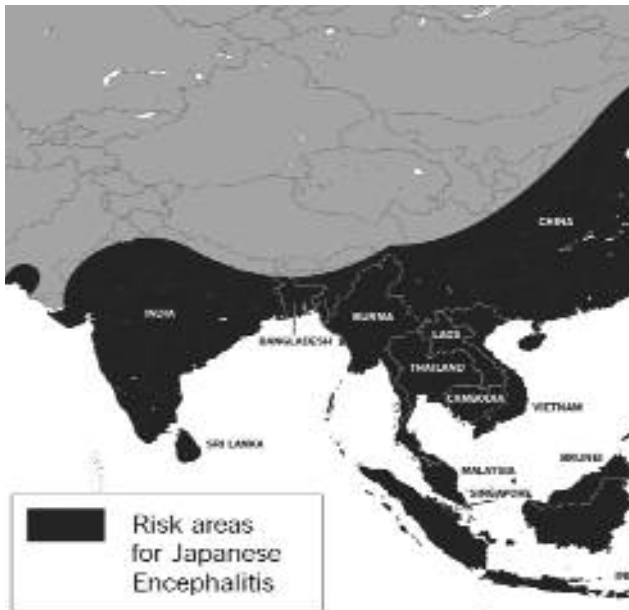


Figure 1. Zones à risque d'encéphalite japonaise.

lions (4) de touristes ayant voyagé vers l'Asie et en 2020 on prévoit 397 millions (5) de touristes dans cette région. En France la vaccination est recommandée pour tous les expatriés en Asie du Sud Est, les voyageurs s'y rendant fréquemment ou y séjournant d'une façon prolongée (plus de 30 jours) et se rendant en zone rurale notamment les zones de rizière et de marécage (6).

Ixiaro®, est développé par la société Intercell AG et distribué par Novartis Vaccines dans certains pays. Il est enregistré en Europe (7) et aussi aux US, au Canada, en Australie, à Hong Kong et en Israël. pour l'adulte ≥ 18 ans (≥17 ans aux US)). Vaccin inactivé et adsorbé, il est produit par technique de culture cellulaire (cellules Vero), adjuvé avec de l'hydroxyde d'aluminium, sans thiomerzal, à partir d'une souche virale SA14-14-2, générée à partir de la souche SA14 isolée en Chine et présente chez Culex pipiens. L'existence d'autres génotypes n'est pas susceptible de réduire son efficacité (8).

Chez l'adulte, la tolérance d'IXIARO® a été démontrée chez 4043 sujets adultes inclus dans 5 essais randomisés et un non contrôlé. L'immunogénicité d'IXIARO® a été étudiée chez 2228 adultes inclus dans 7 études randomisées contrôlées et 3 études non contrôlées. L'étude de phase III auprès de 867 sujets (11) adultes avec 2 injections de 6 µg, a montré une séroconversion à J56 de 98 % contre 95 % pour le groupe contrôle JE-VAX® (9) et un suivi en ouvert a montré le maintien de la séroconversion chez 58 à 83 % à 12 mois après la primo-vaccination (10).

Chez l'adulte, le schéma vaccinal comporte 2 doses de 6 µg/0,5ml administrées à 28j d'intervalle. Ce vaccin peut être administré le même jour que celui contre le virus de l'hépatite A (11).

**Etude de phase III chez l'enfant et l'adolescent (Etude IC51-323)**

Une Phase II (12) chez des enfants indiens de 1 à <3 ans ayant montré qu'une demi dose de 3 µg/0,25ml pouvait être utilisée dans cette classe d'âge, une étude de phase III avec recherche de dose chez les enfants de 3 à < 12 ans a été mise en place.

Cette étude de phase III contrôlée ouverte, randomisée (groupes contrôle Havrix® ou Prevenar®), menée aux Philippines,

Tableau 1. Résultats d'immunogénicité: Taux de séroconversion J0 et J56.

	IC51 0,5 ml N = 100 <sup>1</sup> % (95% CI)	IC 51 0,25 ml N = 981 % (95% CI)
Séroconversion J0	17,0 % (10,9%, 25,5 %)	11,2 % (6,4%, 19,0 %)
Séroconversion J56	100,0 % (96,3 %, 100,00 %)	95,9 % (90,00 %, 98,4 %)
J56 : Estimation de la différence de risque (méthodes Mantel-Haenszel) (95 % CI)		0,030 (-0,006; 0,066)
p		0,058

<sup>1</sup> calculées à partir des sujets sans données manquantes à J0 et à J56

a inclus au total 1869 enfants âgés de ≥ 2 mois et < 18 ans dont 201 sujets ≥ 3 ans et < 12 ans qui ont participé à une phase initiale de recherche de dose, en parallèle du recrutement de l'étude globale. Les résultats sur ce sous-groupe sont présentés ci-après.

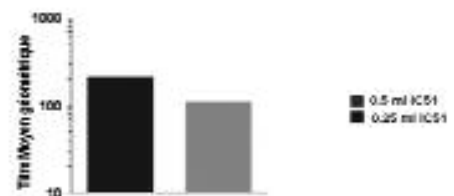
**Schéma de l'étude et méthodes**

Un total de 201 sujets (≥ 3 ans à < 12 ans) ont été randomisés 1:1 pour recevoir à Jour 0 et Jour 28 soit 3 µg (n=100) à savoir la moitié dose de l'adulte soit 6 µg (n=101) c'est-à-dire la dose adulte complète d'IXIARO®. Les résultats d'immunogénicité post-vaccination ont été analysés sur la population globale à J56 et une sous-analyse a été ensuite réalisée pour chacun des 2 groupes de dose sur des strates d'âge de 3 ans: 32 sujets pour chacun des 2 groupes pour la tranche d'âge ≥ 3 à < 6 ans, 31 sujets (3µg) et 36 sujets (6 µg) pour la tranche ≥ 6 à < 9 ans, et enfin 37 sujets (3 µg) et 33 (6 µg) pour la tranche ≥ 9 à <12 ans. Sur les 201 sujets inclus, 98.5% ont terminé l'étude jusqu'à J56 soit 98 (98%) des sujets qui recevaient 3 µg et 100 (99%) de ceux recevant 6 µg.

Les données démographiques au sein des strates (âge moyen 7,6 ans, poids moyen 21,3 kg, sexe ratio 53% mâle/47% féminin, 100% Asiatiques) étaient bien équilibrées entre les 2 groupes.

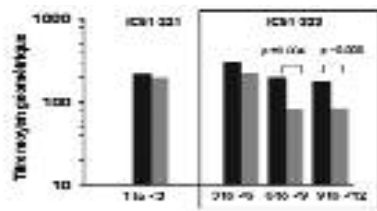
Des échantillons de sang pour doser les anticorps neutralisants contre le virus (titre d'anticorps neutralisants JEV ≥ 1:10 en PRNT) furent collectés à J0 et J56 pour évaluer l'immunogénicité de chacun des groupes.

La tolérance fut évaluée avec des agendas pour les 7 jours suivant chacune des vaccinations, collectant tous les effets indésirables (AE) jusqu'à J56. Les données de tolérance jusqu'à J56 furent évaluées en aveugle par un Data Safety Monitoring Board (DSMB - Comité indépendant de surveillance des données de tolérance). Les données d'immunogénicité à J56 après la primovaccination furent aussi évaluées.



	IC51 0,5ml	IC51 0,25ml	Ratio <sup>a</sup> [95%CI]	P <sup>b</sup>
TMG à J56	213.54	111.10	1.92 [1.44;2.57]	<0,001

Figure 2. Résultats d'immunogénicité en titre moyen géométrique J56.



Groupes d'Age	N	ICS1 0.5ml	ICS1 0.25ml	Ratio GMT (p=0.001)	p=
ICS1-021 3 à < 5 ans	40	210	201	n.c.	n.c.
ICS1-022 6 à < 9 ans	62	267	226	1.27 [0.85-2.21]	0.190
6 à < 9 ans	61	201	91	2.41 [1.22-4.35]	0.004
10 à < 12 ans	69	177	95	2.09 [1.26-3.25]	0.002

Figure 3. Résultats d'immunogénéicité en TMG \_ J56 - Stratification par âge et comparaison aux résultats de phase II (8).

Tableau 2 : Résultats de tolérance : Effets Indésirables jusqu'au Jour 56

Sujet avec au moins un	ICS1 0,5 ml		p-value
	N 101	N 101	
Effets indésirables	58 (57,4%)	54 (54,0%)	0,67
Effets indésirables liés	39 (38,6%)	38 (38,0%)	1,00
Effets indésirables sévères	2 (2,0%)	1 (1,0%)	1,00
Effet indésirables graves	0	0	NC*
Effets indésirables attendus	8 (7,9%)	7 (7,0%)	1,00
Effets indésirables d'intérêt particulier	1 (1,0%)	5 (5,0%)	0,75
Effets indésirables ayant conduit	0 (0%)	1 (1,0%)	0,5

I. Effets indésirables d'intérêt particulier : EI potentiellement allergique ou neurologique

### Efficacité : résultats d'immunogénéicité

Les taux de séroconversion (TSC) à J56 dans la population en Intention de Traiter (ITT) furent de 95,9% [IC 95%: 90,0%-98,4%] dans le groupe 3 µg et 100% [IC95%: 96,3%-100%] dans le groupe 6 µg dose, sans différence statistiquement significative entre les 2 groupes de dose (p=0,058) (tableau 1). Les résultats en Per Protocol ont confirmé ceux en ITT.

Les titres d'immunogénéicité, évalués par moyenne géométrique (TMG), ont été mesurés à J56. Le groupe 6 µg (TMG 214) a montré des titres 1,92 fois supérieurs [IC95%: 1,44- 2,57] à ceux du groupe 3 µg (TMG 111). (p ≤ 0,001) (figure 2 et 3).

Le protocole prévoyait aussi une analyse stratifiée de l'immunogénéicité d'IXIARO<sup>®</sup> selon le statut immunitaire anti-flavivirus en baseline afin d'évaluer si les résultats sur cette population de l'étude pouvait conduire à surestimer l'immunité des enfants dans des pays non endémiques au VEJ. Le TSC était aussi élevé chez les sujets naïfs pour l'EJ en baseline (n=84, SCR de 100%) que chez les sujets séropositifs en baseline (n=17 ; TSC 95,4 % pour le groupe 3µg et 100% pour le groupe 6µg). Chez les sujets ayant des anticorps pré-existants anti-Dengue (VDEN) sérotype 1-4 (n=51), les TSC étaient comparables à ceux des sujets VDEN séronégatifs en baseline (n=47).

Pour les anticorps VEJ neutralisants, les sujets VEJ naïfs avaient des TMG plus élevés par rapport à ceux des sujets séropositifs en baseline dans le groupe 6 µg, (247 versus 137 ; TMG ratio 0,56 [0,33-0,93] p= 0,025). Par ailleurs, les enfants VDEN naïfs ont présenté une réponse anticorps neutralisants plus élevée comparée

à celle des enfants séropositifs VDEN en baseline dans le groupe 6 µg (347 versus 160 ; TMG ratio 0.46 [0.31- 0.69] p≤0,001).

### Résultats de tolérance

Dans cette population étudiée pour la recherche de dose, 112 (55,7%) sujets ont rapporté des effets indésirables (EI) dont 54 (54,0%) dans le groupe 3 µg et 58 (57,4%) dans le groupe 6 µg. Un sujet a arrêté l'étude pour un effet indésirable non sollicité\* des céphalées persistantes pendant 12j après la première vaccination dans le groupe 3 µg. Aucune différence significative n'a été constatée entre les 2 groupes en termes d'EI rapportés (tableau 2).

### Effets indésirables non sollicités

Le taux de sujets avec des EIs non sollicités fut de 33% et 40% dans le groupe 3 µg et 6 µg respectivement. Les EIs non sollicités ont été considérés comme possiblement relatifs à la vaccination chez 3 sujets du groupe 3 µg et 4 sujets du groupe 6 µg (fièvre chez 2 sujets par groupe de dose, infection de l'appareil respiratoire chez 1 sujet par groupe, toux chez 1 sujet par groupe et gastroentérite chez 1 sujet du groupe 6 µg). Les évènements allergiques (conjonctivite, gonflement auriculaire, rash) furent considérés comme non relatifs au vaccin et "légers" sauf le rash érythémateux qui fut jugé comme « modéré » (groupe 3 µg).

### Evènements indésirables (EI) locaux et systémiques sollicités

Pendant les 7 jours suivant la première vaccination, 15% des sujets du groupe 3 µg et 19% des sujets du groupe 6 µg ont rapporté des EI locaux. Douleurs au site d'injection, sensibilité, oedème et rougeur sont survenus avec des fréquences comparable (4% à 9% pour chaque réaction et chaque groupe de dose) et sans différence significative entre les 2 groupes de dose. Le taux de réactions locales était plus bas après la seconde dose. Globalement en combinant les 7 jours suivant la première et la seconde vaccination combinées, 16 sujets (16%) du groupe 3 µg et 23 (22,8%) du groupe 6 µg ont rapporté une réaction locale. Aucun n'a présenté d'EI sévère (grade 4), et 1 sujet du groupe 6 µg a rapporté un oedème de grade 3.

Les EI systémiques ont concerné pendant les 7 jours suivant la première vaccination, 17% des sujets du groupe 3 µg et 18% des sujets du groupe 6 µg avec une fièvre de grade 1

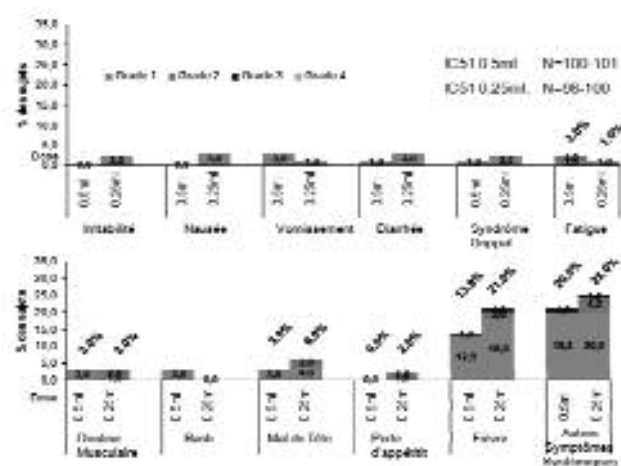


Figure 4. Résultats de tolérance : effets indésirables systémiques.

\* de l'anglais « solicited » : recherché activement.

( $\geq 37,7^{\circ}\text{C}/99,8^{\circ}\text{F}$ ) prédominante (15 % dans le groupe 3  $\mu\text{g}$  vs 12 % dans le groupe 6  $\mu\text{g}$ ) ; les autres réactions furent rapportées pour  $\leq 5\%$  des sujets. Il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes et le taux de réactions systémiques fut plus bas après la seconde dose (figure 4).

Au total pendant les 7 jours suivant la première et seconde vaccination combinées, 25 sujets (25,0%) du groupe 3  $\mu\text{g}$  et 21 sujets (20,8%) du groupe 6  $\mu\text{g}$  ont rapporté un EI systémique dont le plus commun fut la fièvre, rapportée chez 21 sujets (21,0%) du groupe 3  $\mu\text{g}$  et 14 sujets (13,9%) du groupe 6  $\mu\text{g}$ . Dans les 2 groupes aucun sujet n'a rapporté de réaction systémique de grade 4 et 1 sujet de chaque groupe a rapporté une fièvre de grade 3 (Grade 3:  $39,4 - 40,5^{\circ}\text{C} / 102,9 - 104,9^{\circ}\text{F}$ ).

### Effets indésirables graves (EIG)

Le DSMB a revu tous les EIG survenant pendant les 7 premiers mois de l'étude, incluant ceux survenant chez les sujets qui n'étaient pas inclus dans la phase de recherche de dose. Sur la population de l'étude complète incluse au moment de la revue du DSMB (N=1299), 15 sujets ont rapporté 17 EIG. Deux EIG sont survenus dans le sous-groupe recherche de dose, après J56: une hépatite A et une infection urinaire, tous deux dans le groupe 3  $\mu\text{g}$  et considérés comme non relatifs au vaccin. Dans les autres groupes d'âge, 13 sujets ont présenté un total de 15 EIGs. Un EIG fatal a été rapporté chez un enfant de 12 ans, 4 mois après la seconde dose d'IXIARO. La cause du décès fut une coagulopathie intravasculaire disséminée, probablement due à une méningite bactérienne et une pneumonie. L'évènement fut considéré comme non relatif à la vaccination.

Le DSMB a considéré que le profil de tolérance des 2 groupes de dose, 6 $\mu\text{g}$  et 3 $\mu\text{g}$ , était comparable chez les enfants âgés de  $\geq 3$  ans à  $< 12$  ans. La dose de 6  $\mu\text{g}$  a été retenue pour le développement ultérieur dans les groupes d'âge  $\geq 3$  ans à  $< 12$  ans étant donné les TMG significativement plus élevés après la dose 6 $\mu\text{g}$  comparée à la dose 3 $\mu\text{g}$  et l'absence de différence significative de tolérance entre les 2 groupes.

### Conclusion

Chez l'adulte, la tolérance d'Ixiaro® a été démontrée chez 4 043 adultes inclus dans 5 essais randomisés et un non contrôlé.

L'immunogénicité d'Ixiaro® a été étudiée chez 2228 adultes inclus dans 7 études randomisées contrôlées et 3 études ouvertes. L'étude de phase III auprès de 867 sujets (11) adultes avec 2 injections de 6  $\mu\text{g}$ , a montré une séroconversion à J56 de 96,4 % contre 93,8 % pour le groupe contrôle JE-VAX® et un suivi en ouvert a montré le maintien de la séroconversion chez 58 à 83 % à 12 mois après la primo-vaccination (12).

Une étude de phase III chez l'enfant est en cours aux Philippines et une phase initiale de recherche de dose a montré que la dose efficace et bien tolérée chez l'enfant âgés de  $\geq 3$  ans à  $< 12$  ans est la même que celle de l'adulte. Ainsi la dose de 6  $\mu\text{g}/0,5$  mL a été sélectionnée pour poursuivre le développement clinique chez l'enfant de 3 à  $< 12$  ans.

### Références

- Centers for Disease Control and Protection. Travelers' Health: Yellow Book. Chapter 2008 4.
- A van den Hurk, S Ritchie and J Mackenzie. Ecology and geographical expansion of Japanese encephalitis virus. *Annu Rev Entomol* 2009 ; 54 :17-35
- S Hills, A Griggs and M Fischer. Japanese encephalitis in travelers from non-endemic countries, 1973-2008. *Am J Trop Med Hyg* 2010 ; 82 : 930-936
- WTO. Tourism Market Trends - Asia and the Pacific. 2005 edition. UNWTO. *World Tourism Barometer* 2008 ; 6
- UNWTO tourism 2020 vision. 2008
- BEH - Recommendations sanitaires pour les voyageurs - N°21-22 - 1<sup>er</sup> juin 2010
- RCP Avril 2009
- Hombach J, Solomon T, Kurane I, Jacobson J, Wood D. Report on a WHO consultation on immunological endpoints for evaluation of new Japanese encephalitis vaccines, WHO Geneva, 2-3 September 2004. *Vaccine* 2005 ; 23 : 5205-11
- Kaltenböck A, Dubischar-Kastner K, Eder G, Jilg W, Klade CS, Kishore TSA *et al.* Safety and immunogenicity of concomitant vaccination with the cell-culture based Japanese Encephalitis vaccine IC51 and the hepatitis A vaccine HAVRIX 1440 in healthy subjects: A single-blind, randomized, controlled phase 3 study. *Vaccine* 2009 ; 27 : 4483-4489
- Kaltenböck A, Dubischar-Kastner K, Schuller E, Datla M, Klade CS, Kishore TSA. Immunogenicity and safety of Ixiaro (IC51) in a phase II study in healthy Indian children between 1 and 3 years of age. *Vaccine* 2010 ; 28 : 834-9
- Tauber E, Kollaritsch H, Korinek M., Rendi-Wagner P, Jilma B, Firbas C, *et al.* Safety and immunogenicity of a Vero-cell-derived, inactivated Japanese encephalitis vaccine: anon-inferiority, phase III, randomised controlled trial. *Lancet* 2007 ; 370 : 1847-1853
- Schuller E, Jilma B, Voicu V. Long-term immunogenicity of the new Vero cell-derived, inactivated Japanese encephalitis virus vaccine IC51 Six and 12 month results of a multicenter follow-up phase 3 study. *Vaccine* 2008 ; 26 : 4382-6.