

# Évaluation de l'immunogénicité et de l'innocuité d'ExPEC4V, un vaccin développé pour la prévention des infections invasives extra-intestinale dûes à *Escherichia Coli* chez les volontaires sains – Étude de phase 2 randomisée en double aveugle

**Michal Sarnecki, Nacer Lounis, Tiziano De Rosa, Bart Spiessens, Oscar Go, Bryan Baugh**

Janssen Vaccines and Prevention

16 septembre 2021, Paris, France

**Approches innovantes en santé humaine, animale et environnementale dans la lutte  
contre l'antibiorésistance**

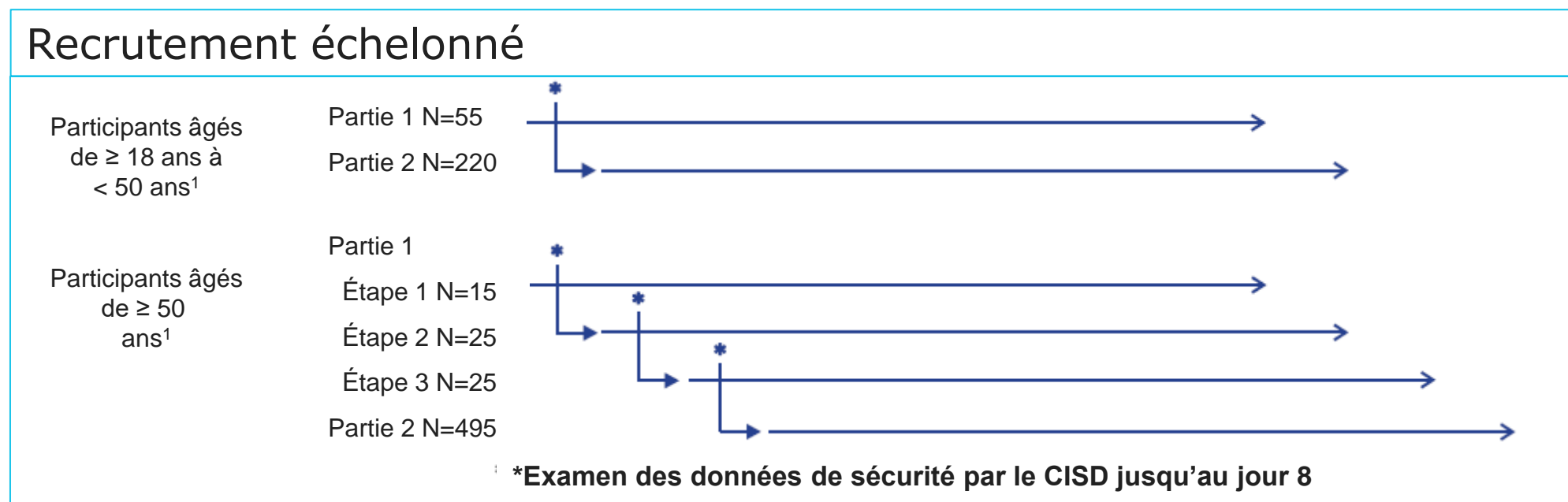
# Contexte

- Les infections extra-intestinales pathogènes dues à *Escherichia coli* (ExPEC) chez l'homme représentent une cause majeure de mortalité et d'hospitalisation<sup>1-3</sup>
- L'antigène O de surface d'*Escherichia coli* (*E. coli*), un composant du lipopolysaccharide, est un facteur de virulence et les anticorps ciblant l'antigène O reflètent l'activité d'élimination opsonophagocytaire<sup>1,4</sup>
- ExPEC4V (JNJ-63871860) est un vaccin conjugué tétravalent à base d'antigènes O en cours de développement pour la prévention des infections invasives à ExPEC. Il est composé d'antigènes O de sérotypes O1A, O2, O6A, O25B conjugués de manière enzymatique *in vivo* (bioconjugaison) en une variante détoxifiée de l'exoprotéine A de *Pseudomonas aeruginosa*<sup>4</sup>
- Dans les études précliniques et les premières études cliniques chez l'homme, ExPEC4V était immunogène, montrant une réponse opsonophagocytaire fonctionnelle des anticorps avec un profil de sécurité acceptable<sup>4,5</sup>
- Cette étude de phase 2 a été menée pour évaluer l'immunogénicité et la sécurité de 5 doses différentes du vaccin ExPEC4V chez des volontaires sains pendant 1 an après la vaccination.

# Protocole d'étude

- Étude de phase 2, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, en groupes parallèles, multicentrique, avec un suivi post-vaccination de 180 ou 360 jours chez des participants adultes sains âgés de 18 ans et plus
- Les participants ont été stratifiés selon leur âge en 2 groupes :
  - **≥ 18 ans à < 50 ans** : Les participants ont été randomisés pour recevoir une injection intra-deltaïdienne unique d'une des 5 doses du vaccin ExPEC4V ou un placebo administrée sous un volume de 0,5 ml OU un placebo (rapport 2:2:2:2:1)
  - **≥ 50 ans** : Les participants ont été inclus de manière progressive et à dose croissante

Doses de vaccin ExPEC4V
<b>01A:02:06A:025B</b>
4:4:4:4
4:4:4:8
8:8:8:8
8:8:8:16
16:16:16:16

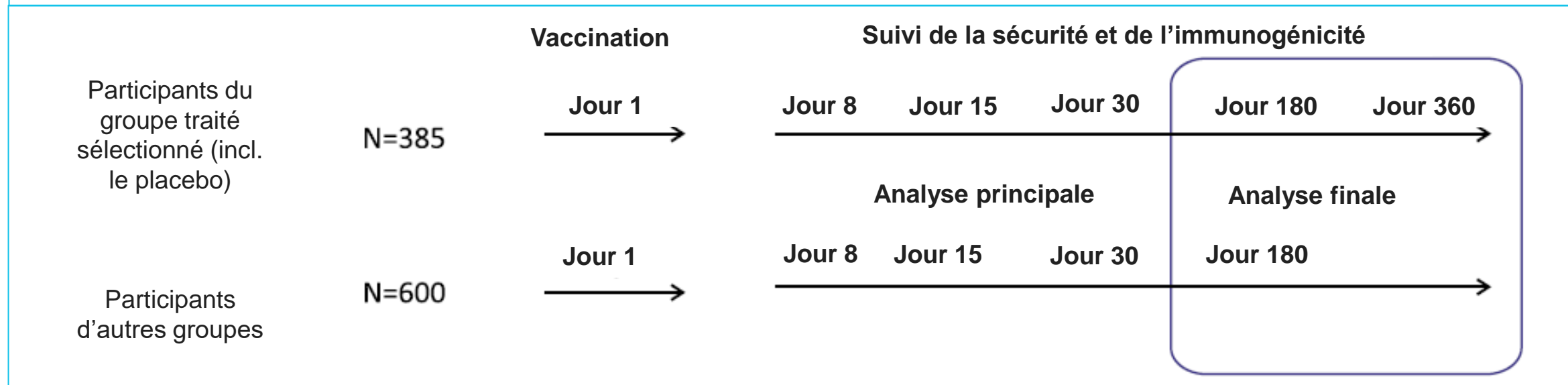


CISD, Comité indépendant de surveillance des données ; <sup>1</sup>Participants ayant reçu la dose sélectionnée pour le développement clinique ultérieur sur la base d'une analyse principale d'immunogénicité et de sécurité réalisée après que tous les participants aient terminé la visite du jour 30.

# Protocole d'étude

- L'étude a été soumise à une période de sélection de 12 jours, avec vaccination le jour 1, suivie de 4 visites de suivi et prises de sang entre le jour 1 et le jour 360 pour évaluer l'immunogénicité et la sécurité
- Après l'analyse principale au jour 30, les groupes 4:4:4:8, 8:8:8:16 et le placebo ont été sélectionnés pour poursuivre l'analyse de l'immunogénicité et de la sécurité au jour 360
- Les groupes traités restants ont été suivis jusqu'au jour 180

## Déroulement des visites



# Critères d'évaluation de l'étude

## Immunogénicité

### ***ELISA***

- Jour 1
- Jour 15
- Jour 30
- Jour 180
- Jour 360

### ***Test OPK***

- Jour 1
- Jour 15
- Jour 30
- Jour 360

## Innocuité

### ***El locaux sollicités***

- Du jour 1 au jour 8

### ***El systémiques sollicités***

- Du jour 1 au jour 8

### ***El non sollicités***

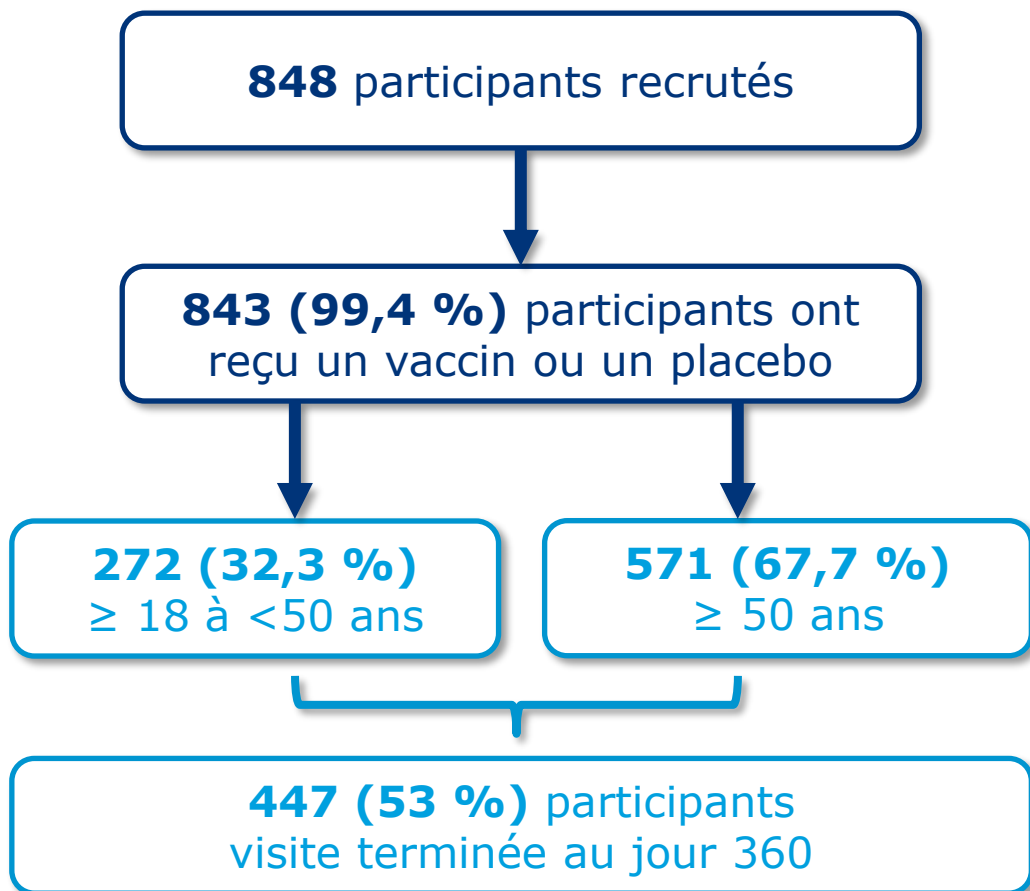
- Du jour 1 au jour 30

### ***El graves***

- Du jour 1 au jour 360

# Résultats

## Participants à l'étude



	n (%)
<b>Traitement</b>	
Tous	843 (99,4 %)
Vaccin ExPEC4V (les 5 doses)	757 (89,8 %)
Placebo	86 (10,2 %)
<b>Tranche d'âge (N=843)</b>	
≥ 18 à <50 ans	272 (32,3 %)
≥ 50 ans	571 (67,7 %)
<b>Age médian (Tous, N=843), années</b>	55,0
<b>Sexe (Tous, N=843)</b>	
Homme	417 (49,5 %)
Femme	426 (50,5 %)
<b>Origine ethnique (Toutes, N=843)</b>	
Blanc, %	77,3 %

Toutes les valeurs sont n (%) sauf si spécifié.

# Résultats

## Répartition de l'étude (ensemble d'analyse de tous les participants randomisés)

	Placebo	4:4:4:4	4:4:4:8	8:8:8:8	8:8:8:16	16:16:16:16
Participants randomisés, 848 (100,0 %)	87 (100,0 %)	152 (100,0 %)	153 (100,0 %)	152 (100,0 %)	152 (100,0 %)	152 (100,0 %)
Vaccin ou placebo, 843 (99,4 %)	86 (98,9 %)	152 (100,0 %)	152 (99,3 %)	151 (99,3 %)	150 (98,7 %)	152 (100,0 %)
À la fin des 30 jours	82 (94,2 %)	144 (94,7 %)	148 (96,7 %)	146 (96,0 %)	146 (96,0 %)	143 (94,1 %)
À la fin des 360 jours	73 (83,9 %)		128 (83,7 %)		129 (84,9 %)	

Données représentées en n (%). Les pourcentages sont basés sur le nombre de participants randomisés dans un groupe spécifique.

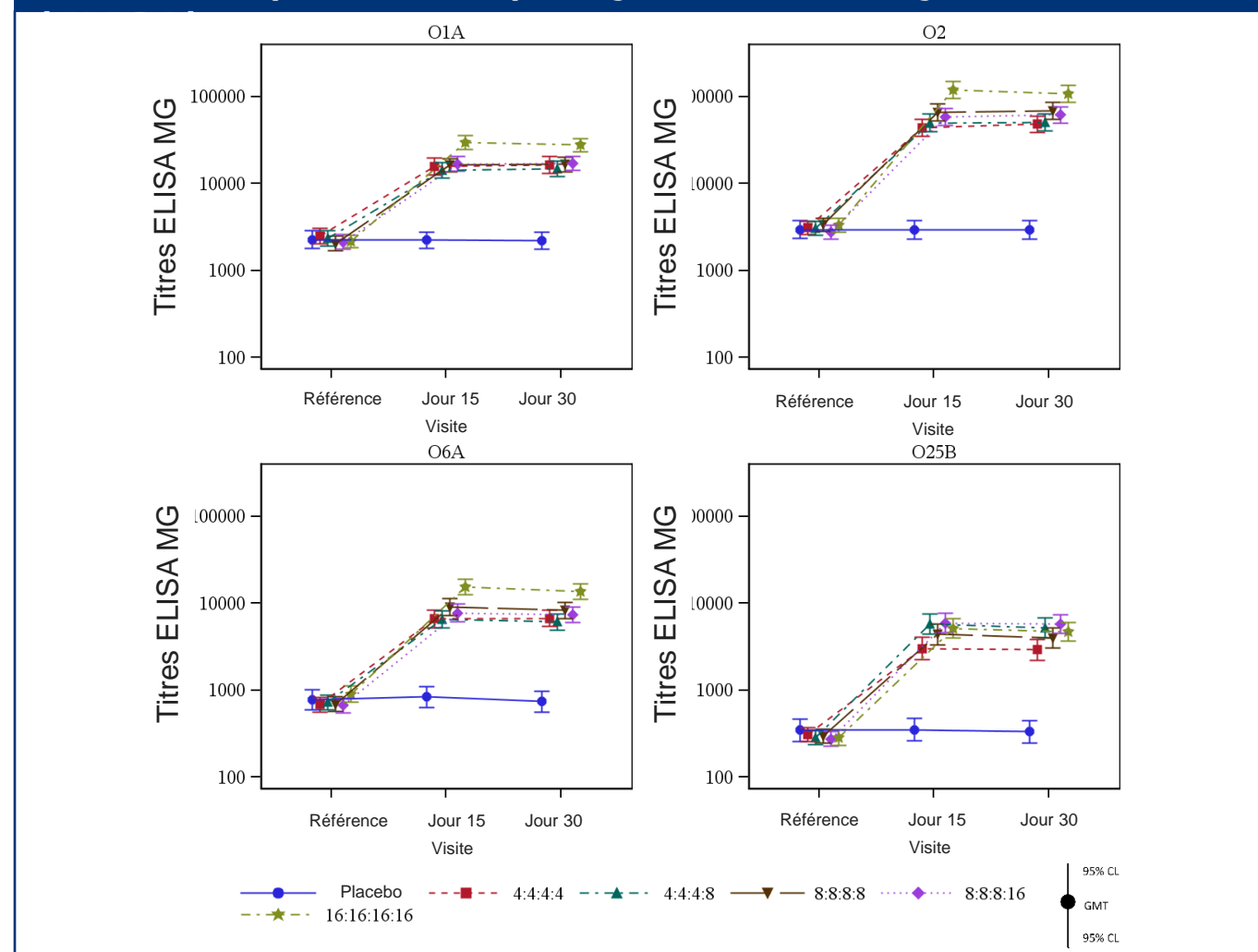
# Résultats

## Immunogénicité – ELISA (ensemble d'analyse de l'immunogénicité)

### Analyse principale jusqu'au jour 30 – ExPEC4V a déclenché une réponse immunitaire rapide et robuste

- Augmentation  $\geq 2$  fois des IgG chez  $\geq 71$  % des participants dans tous les groupes pour tous les sérotypes au jour 15
- Les titres maximaux des anticorps ont été atteints au jour 15, avec peu ou pas d'augmentation supplémentaire au jour 30
- Les titres des anticorps des sérotypes O1A, O2 et O6A étaient plus élevés, avec des titres maximaux de MG observés avec le groupe 16:16:16:16
- Les titres de sérotype O25B MG étaient les plus élevés avec les groupes 4:4:4:8 et 8:8:8:16, suggérant un risque d'interférence immunitaire avec les groupes 8:8:8:8 et 16:16:16:16 les jours 15 et 30.
- La dose de 16:16:16:16 a induit une immunogénicité plus élevée pour les sérotypes O1A, O2 et O6A aux jours 15 et 30

### Titres MG (IC à 95 %) au jour 15 et au jour 30





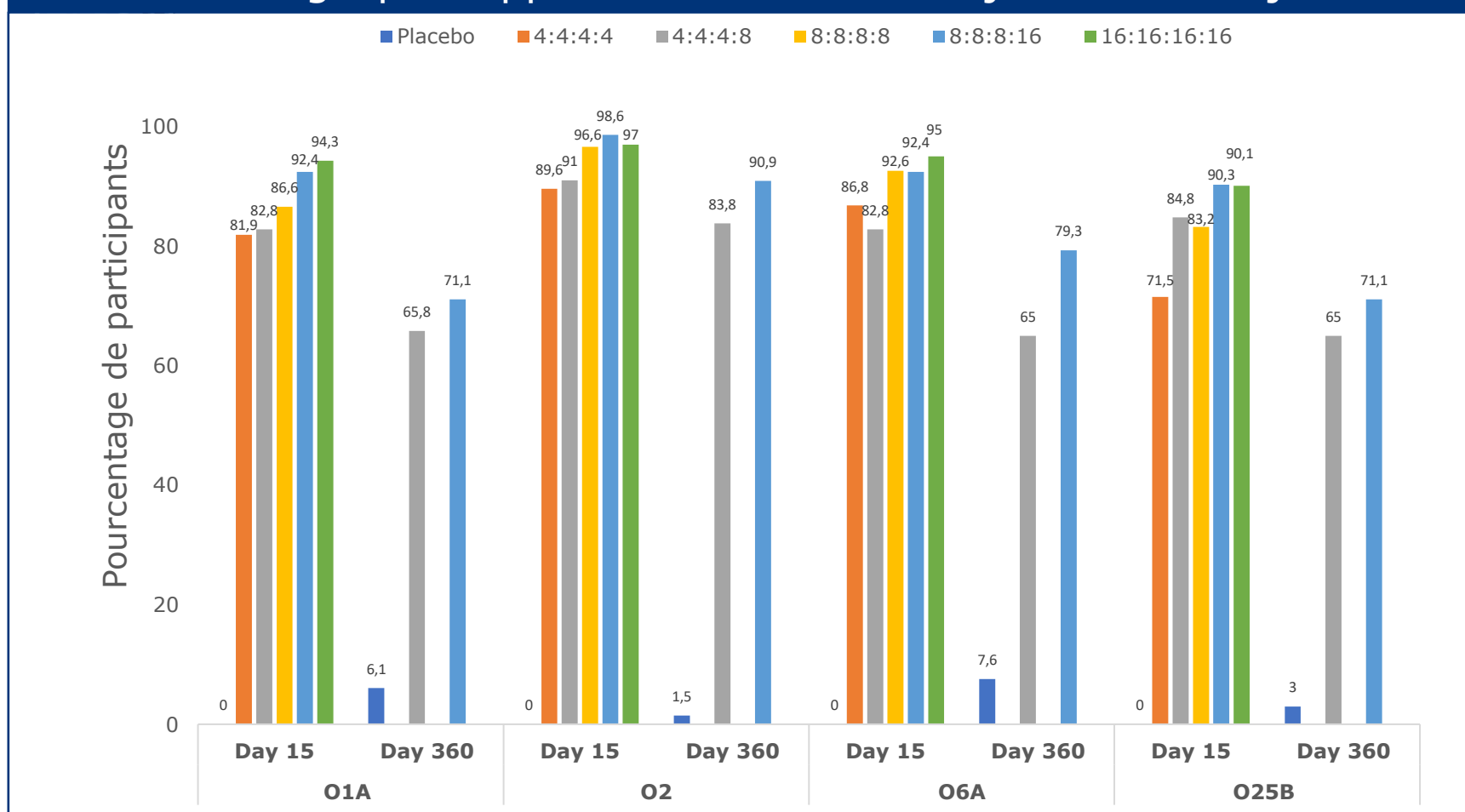
# Résultats

## Immunogénicité – ELISA (ensemble d'analyse de l'immunogénicité)

### Analyse jusqu'au Jour 360 – ExPEC4V a déclenché une réponse anticorps robuste et durable

- Sur la base de l'analyse principale au jour 30 et de l'algorithme de sélection de dose d'immunogénicité, les groupes traités avec ExPEC4V 4:4:4:8 et 8:8:8:16 ont été sélectionnés pour une évaluation clinique plus approfondie jusqu'au jour 360.
- Des réponses anticorps IgG robustes et durables induites par le vaccin ont été observées par rapport aux 4 sérotypes dans les 2 groupes évalués au jour 360
- Augmentation  $\geq 2$  fois des IgG par rapport au groupe placebo dans les 2 groupes analysés aux jours 15 et 360 :
  - $\geq 82$  % (4:4:4:8) pour le jour 15
  - $\geq 90$  % (8:8:8:16) pour le jour 15
  - $\geq 65$  % (4:4:4:8) pour le jour 360
  - $\geq 71$  % (8:8:8:16) pour le jour 360

Pourcentage de participants présentant une multiplication par au moins 2 des IgG par rapport à la référence au jour 15 et au jour 360



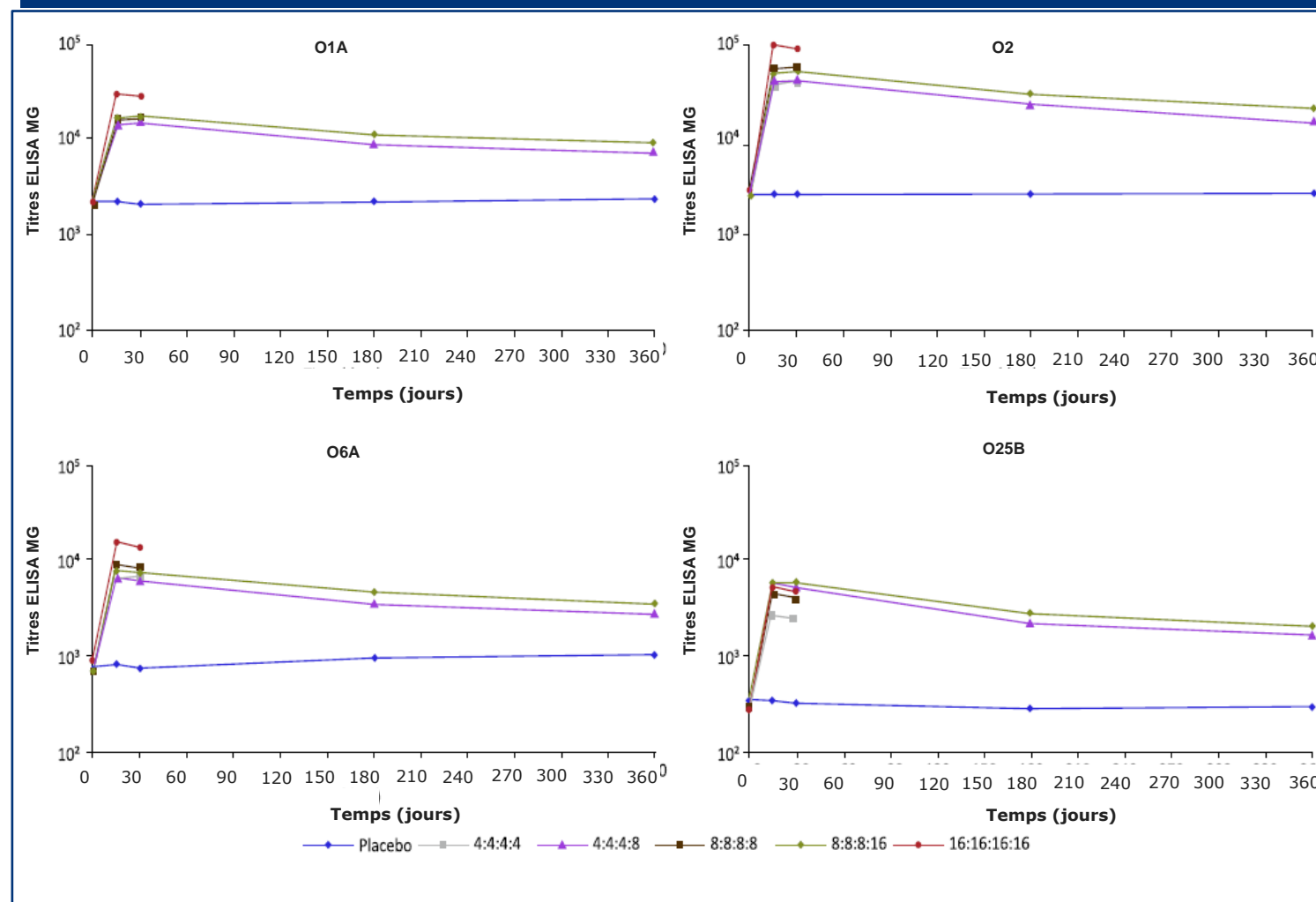
# Résultats

## Immunogénicité – ELISA (ensemble d'analyse de l'immunogénicité)

### Analyse jusqu'au Jour 360 – ExPEC4V a déclenché une réponse anticorps robuste et durable

- La multiplication MG par rapport au groupe placebo dans les groupes 4:4:4:8 et 8:8:8:16 pour le jour 360 était de :
  - 2,8 et 3,9 (O1A)
  - 6,0 et 8,0 (O2)
  - 3,2 et 4,0 (O6A)
  - 3,9 et 4,6 (O25B)
- Le titre MG de la concentration efficace par sérotype était O2>O1A>O6A>O25B

#### Titres MG du jour 15 au jour 360 (ELISA)



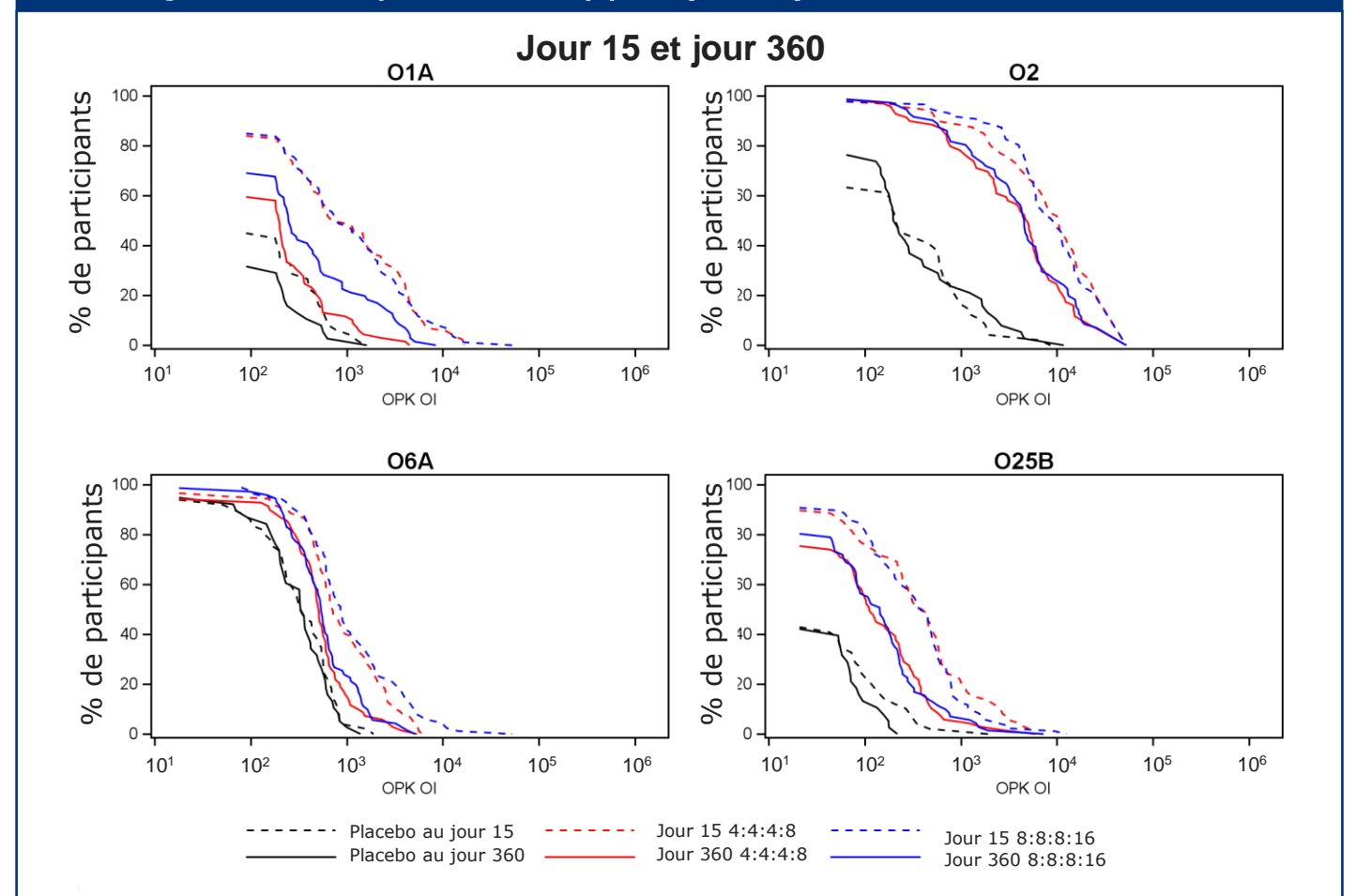
# Résultats

## Immunogénicité – Test OPK (ensemble d'analyse d'immunogénicité)

### Analyse au cours du jour 360 – ExPEC4V a déclenché une réponse rapide, robuste et durable aux anticorps

- La réponse anticorps fonctionnelle a été démontrée par OPK :
  - La multiplication MG par rapport au groupe placebo au jour 15 allait de 2,14 à 51,99 pour tous les sérotypes et groupes traités
  - La réponse de la population par sérotype au jour 360 pour OPK a montré une réponse anticorps fonctionnelle durable à ExPEC4V

Courbes de distribution cumulées inversées au jour 15 et au jour 360 par sérotype (OPK)

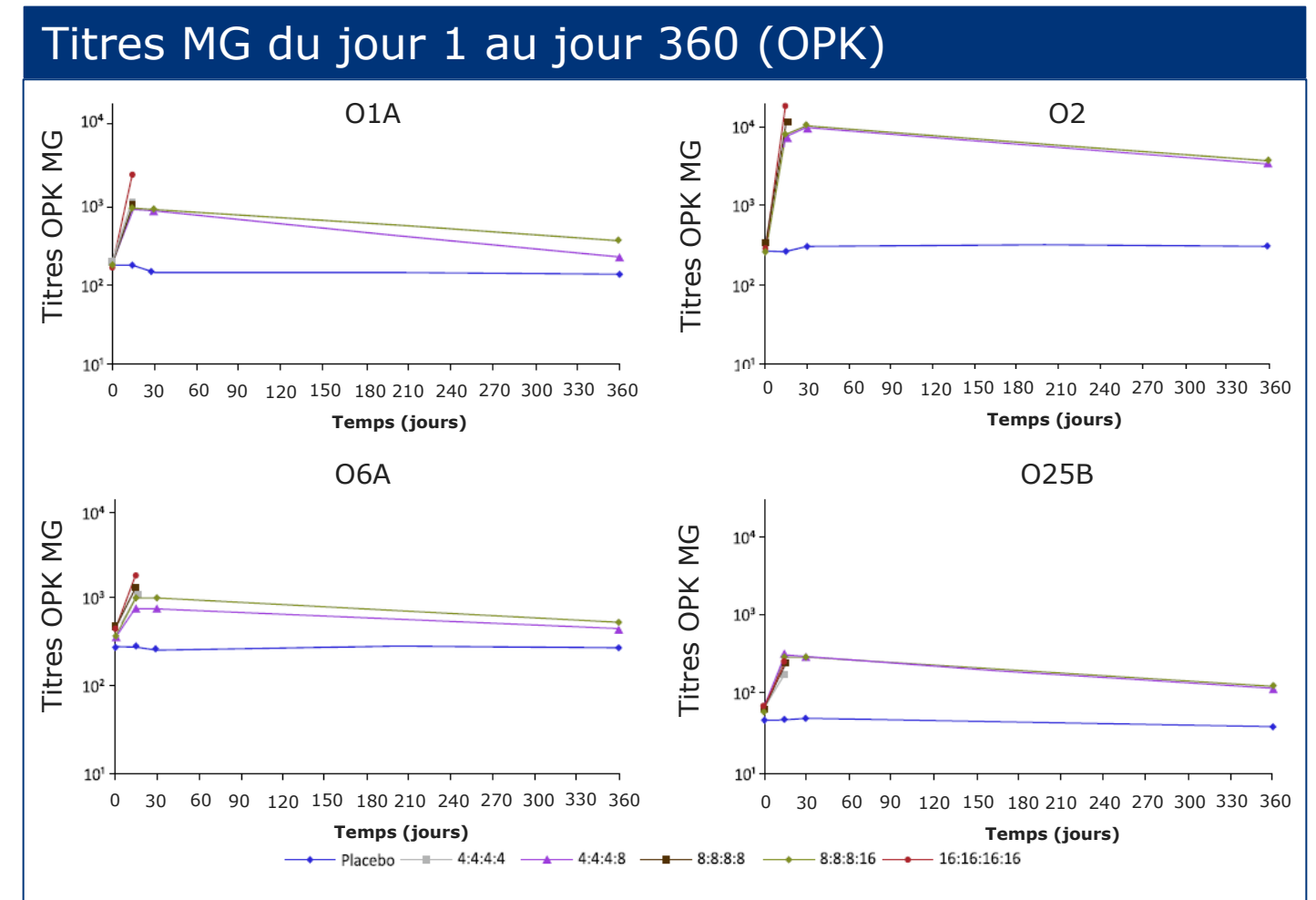


# Résultats

## Immunogénicité – Test OPK (ensemble d'analyse d'immunogénicité)

### Analyse au cours du jour 360 – ExPEC4V a déclenché une réponse rapide, robuste et durable aux anticorps

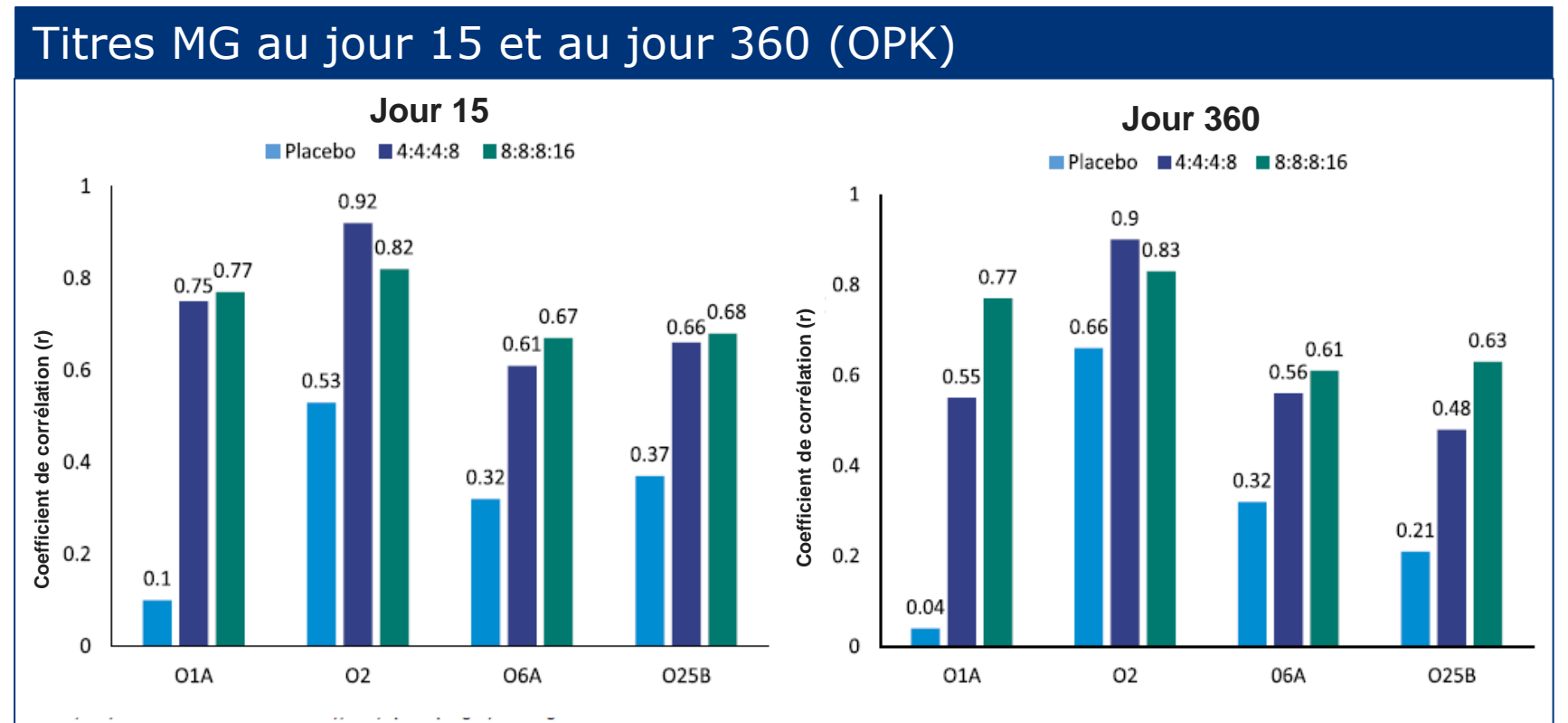
- Une réponse anticorps fonctionnelle durable au jour 360 a été démontrée par l'OPK, avec des augmentations MG par sérotype (4:4:4:8 et 8:8:8:16) pour :
  - Jour 15 de 2,1 à 26,6
  - Jour 360 de 1,2 à 12,7
- Les titres des anticorps induits par la vaccination au jour 360 étaient les plus élevés dans le groupe traité 8:8:8:16 et les plus élevés pour le sérotype O2
- Participants avec une multiplication  $\geq 2$  fois par rapport au groupe placebo pour le sérotype O2 :
  - 83 % dans le groupe 4:4:4:8
  - 89 % dans le groupe 8:8:8:16
- Les titres MG maximum observés au jour 15 ont diminué de manière similaire au jour 360 pour tous les sérotypes et groupes traités



# Résultats

## Immunogénicité – Corrélation des titres des anticorps ELISA et OPK

- Il y avait une forte corrélation entre les réponses anticorps ELISA et OPK entre les groupes ayant reçu le vaccin et les sérotypes :
  - $r \geq 0,61$  pour le jour 15
  - $r \geq 0,48$  pour le jour 360



# Résultats

Sécurité – Les EI sollicités et non sollicités étaient principalement d'un degré de sévérité d'1 ou 2

Durée déclarée	Placebo	ExPEC4V				
	(n = 86)	4:4:4:4 (n=152)	4:4:4:8 (n=152)	8:8:8:8 (n=151)	8:8:8:16 (n=150)	16:16:16:16 (n=152)
<b>EI sollicités (locaux et/ou systémiques), n (%)</b>	33 (38,4 %)	77 (50,7 %)	66 (43,4 %)	71 (47,0 %)	76 (50,7 %)	89 (58,6 %)
<b>Locaux</b>	11 (12,8 %)	41 (27,0 %)	34 (22,4 %)	42 (27,8 %)	47 (31,3 %)	58 (38,2 %)
Douleur/sensibilité	10 (11,6 %)	38 (25,0 %)	30 (19,7 %)	40 (26,5 %)	43 (28,7 %)	54 (35,5 %)
Érythème	1 (1,2 %)	5 (3,3 %)	6 (3,9 %)	6 (4,0 %)	7 (4,7 %)	9 (5,9 %)
Gonflement ou zone dure (induration)	0 (0,0 %)	2 (1,3 %)	3 (2,0 %)	3 (2,0 %)	4 (2,7 %)	8 (5,3 %)
<b>Systémique</b>	30 (34,9 %)	66 (43,4 %)	54 (35,5 %)	62 (41,1 %)	65 (43,3 %)	78 (51,3 %)
Fatigue	13 (15,1 %)	48 (31,6 %)	32 (21,1 %)	47 (31,1 %)	35 (23,3 %)	47 (30,9 %)
Céphalées	16 (18,6 %)	45 (29,6 %)	25 (16,4 %)	29 (19,2 %)	38 (25,3 %)	47 (30,9 %)
Nausée	7 (8,1 %)	13 (8,6 %)	9 (5,9 %)	22 (14,6 %)	17 (11,3 %)	26 (17,1 %)
Fièvre	0 (0,0 %)	1 (0,7 %)	0 (0,0 %)	1 (0,7 %)	0 (0,0 %)	3 (2,0 %)

Toutes les valeurs sont n (%) sauf si spécifié. **EI**, événement indésirable ; **N**, nombre de participants dans le groupe d'analyse de sécurité. Les pourcentages sont basés sur le nombre de participants à l'analyse de sécurité définie pour un groupe donné.

# Résultats

Sécurité – Les EI sollicités et non sollicités étaient principalement d'un degré de sévérité d'1 ou 2

- La fréquence des EI non sollicités était similaire dans les groupes ExPEC4V (26,3 % à 31,8 %) et placebo (26,7 %)
- Les EI sollicités et non sollicités étaient pour la plupart d'un degré de sévérité d'1 ou 2
- Seul 1 participant a présenté un événement indésirable grave (névralgie du trijumeau), considéré comme lié au médicament par l'investigateur, survenu dans le groupe traité 16:16:16:16

# Conclusions

- Le vaccin tétravalent ExPEC4V a donné lieu à des réponses solides et durables des IgG totales et des anticorps fonctionnels au jour 360 pour tous les sérotypes
- Les titres des anticorps MG et les hausses de la MG augmentent généralement avec la dose croissante pour les sérotypes O1A, O2 et O6A au jour 15
- En raison des titres d'anticorps plus élevés au jour 30, les groupes de dose 4:4:4:8 et 8:8:8:16 ont été sélectionnés pour une évaluation clinique plus approfondie
- ExPEC4V chez tous les groupes traités était bien toléré et n'a montré aucun problème de sécurité chez les adultes en bonne santé



# Remerciements

Nous saluons les contributions de  
Robert Freneck, John Ervin, Laurence Chu, Darren Abbanat,  
Wouter Haazen, Germie van den Dobbelsteen, Jan Poolman,  
Stefan Thoelen et Patricia Ibarra de Palacios  
pour le développement de cette étude



PHARMACEUTICAL COMPANIES OF *Johnson & Johnson*