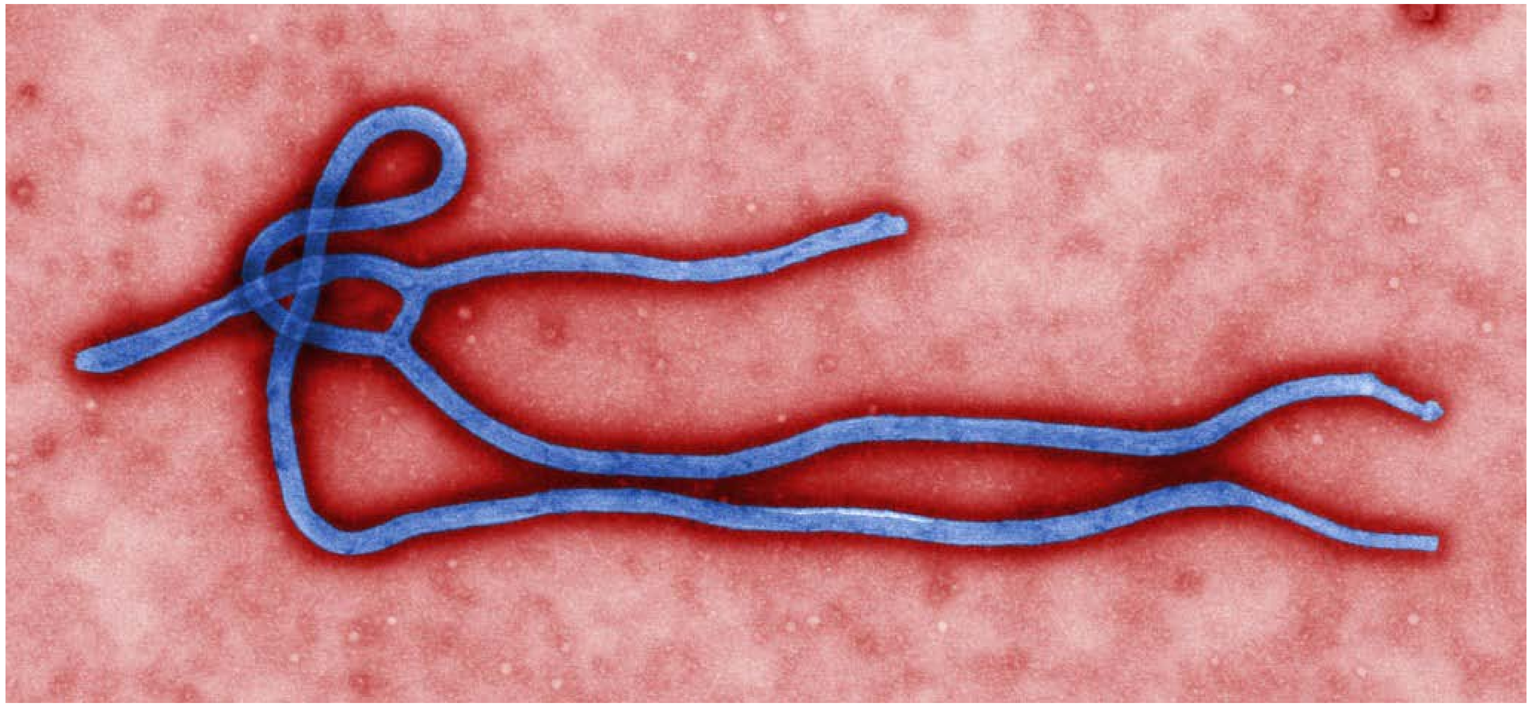
VIII JORNADES CATALANES
de SALUT INTERNACIONAL
i MEDICINA TROPICAL
REP. DOMINICANA
CARIB
SRI LANKA
VIETNAM
MALDIVES

JORNADES CATALANES DE SALUT INTERNACIONAL I MEDICINA TROPICAL. VIII Edició

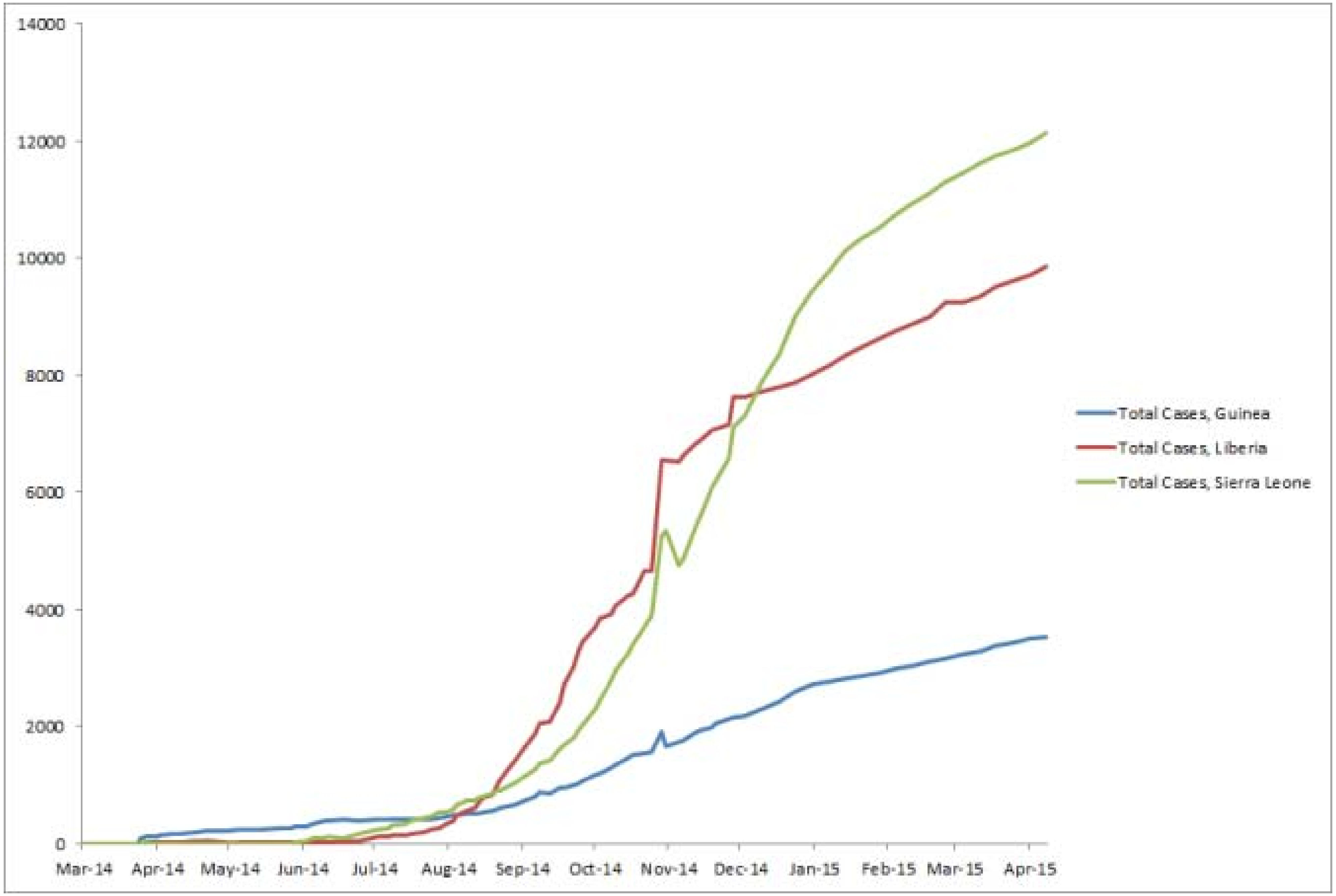
VACUNAS CONTRA EL VIRUS EBOLA



Prosics
Institut Català de la Salut
Programa de salut internacional
Barcelona

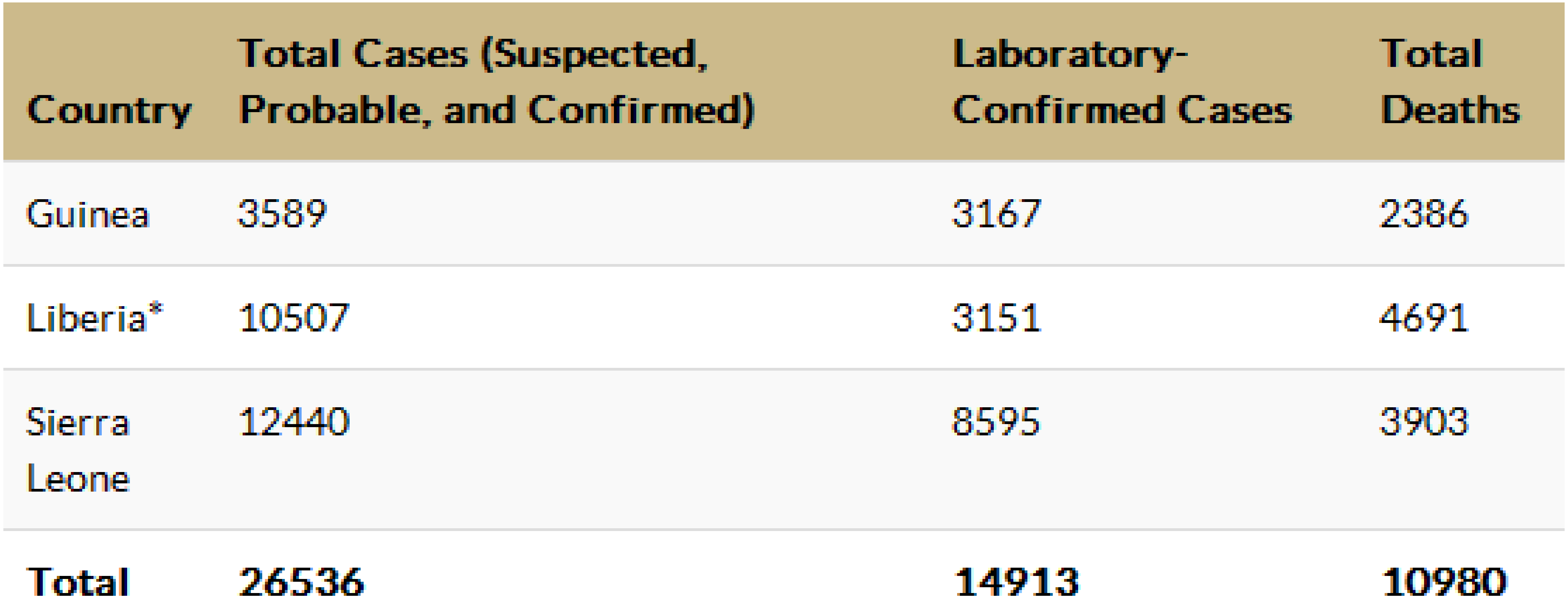
Diana Pou
Medicina Tropical Drassanes/Vall d'Hebron
Porgrama de Salut Internacional ICS
07/05/2015

Epidemia África Occidental: 2013-2015



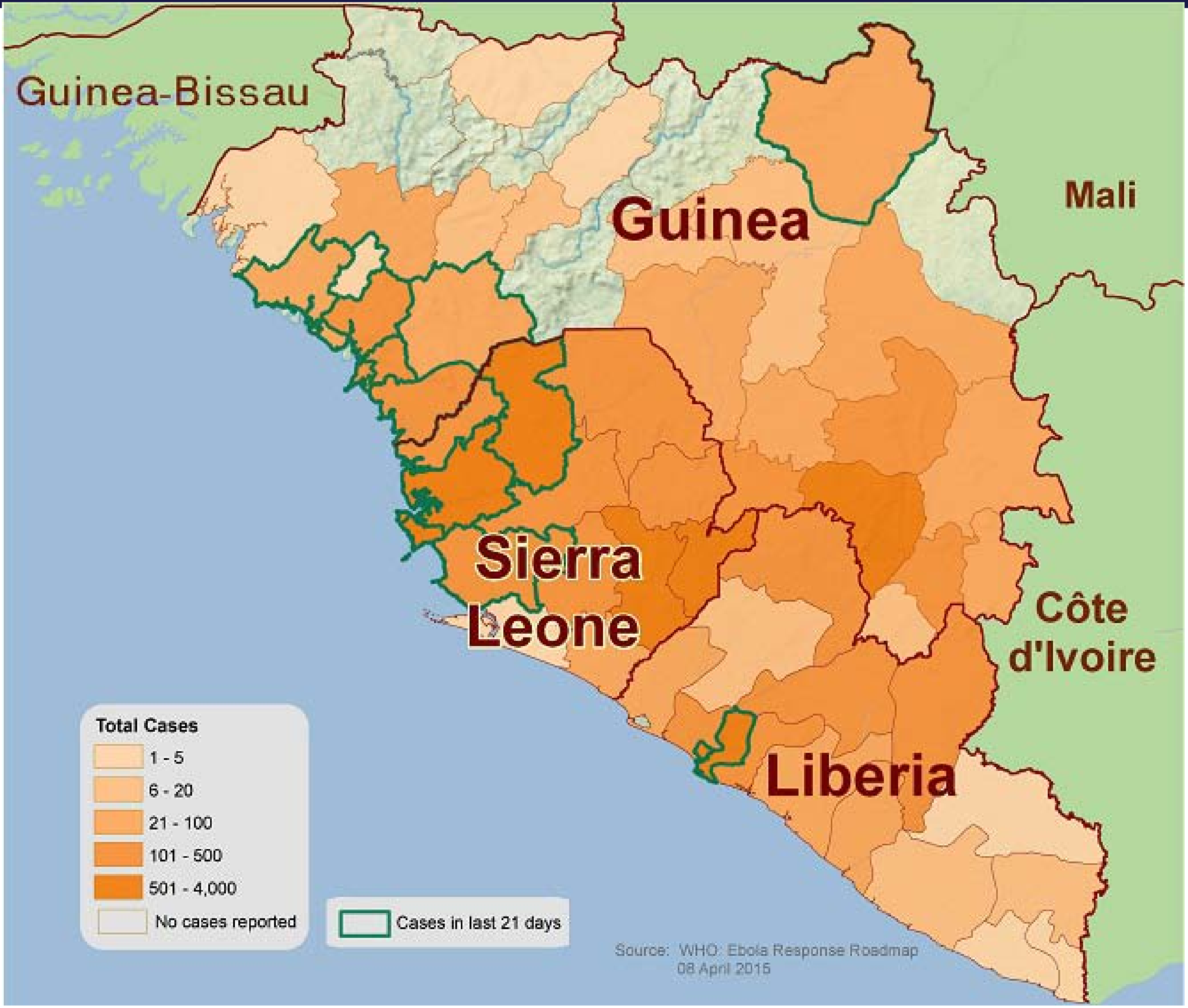
Graph 1: Total suspected, probable, and confirmed cases of Ebola virus disease in Guinea, Liberia, and Sierra Leone, March 25, 2014 – April 5, 2015, by date of WHO Situation Report, n=25515. WHO-CDC

Epidemia África Occidental (CDC: 05/05/2015)



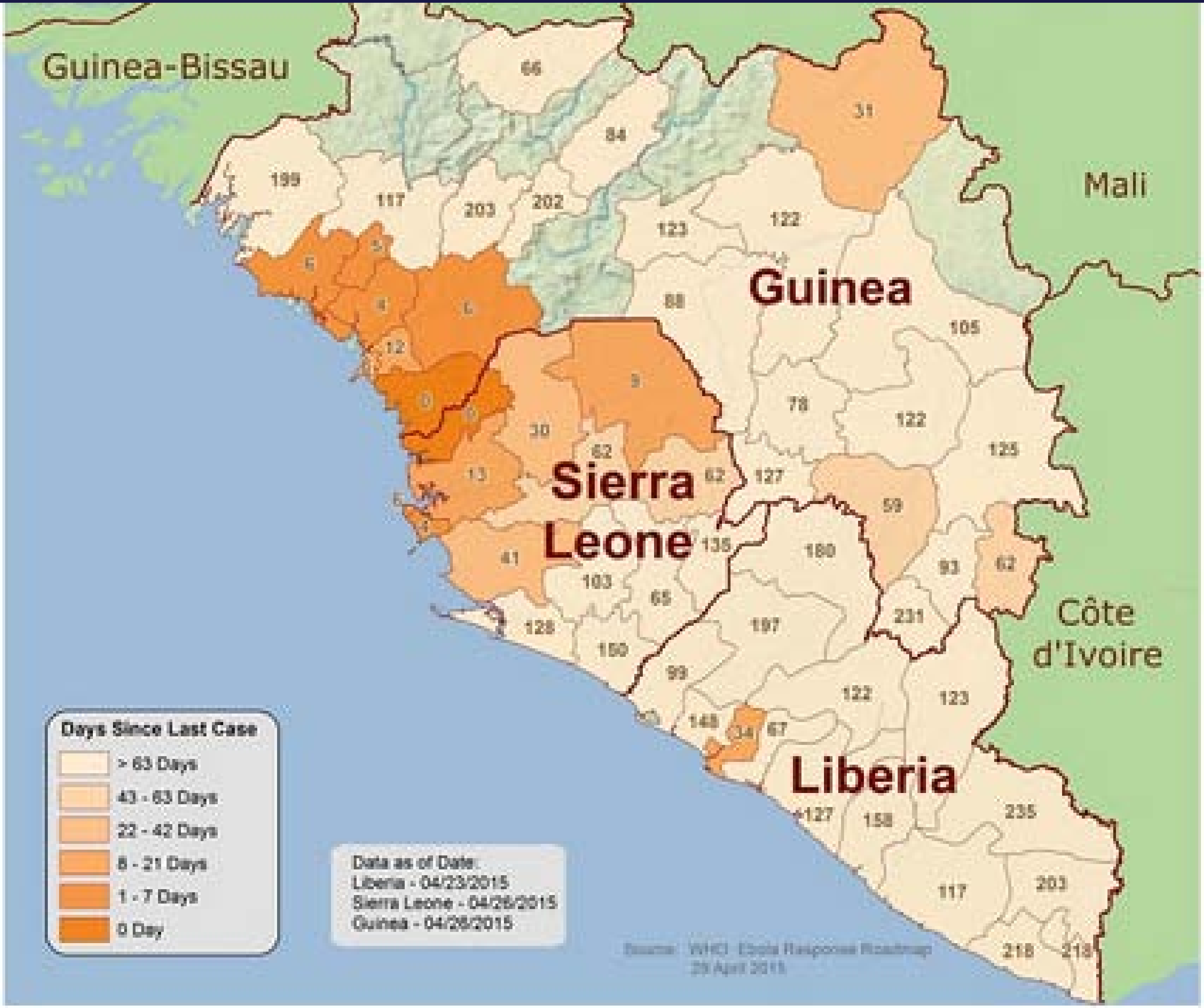
Country	Total Cases (Suspected, Probable, and Confirmed)	Laboratory-Confirmed Cases	Total Deaths
Guinea	3589	3167	2386
Liberia*	10507	3151	4691
Sierra Leone	12440	8595	3903
Total	**26536**	**14913**	**10980**

Epidemia África Occidental


Guinea-Bissau
Guinea
Mali
Sierra Leone
Côte d'Ivoire
Liberia
Total Cases
1 - 5
6 - 20
21 - 100
101 - 500
501 - 4,000
No cases reported
Cases in last 21 days

Source: WHO: Ebola Response Roadmap
08 April 2015

Epidemia África Occidental: días sin casos según región


Guinea-Bissau
Mali
Guinea
Sierra Leone
Liberia
Côte d'Ivoire
66
84
31
199
117
203
202
123
122
5
5
6
9
6
12
0
0
88
105
9
30
78
122
13
62
62
127
125
1
41
135
59
180
93
62
103
65
231
128
160
197
99
122
123
148
34
67
127
158
235
117
203
218
218
Days Since Last Case
> 63 Days
43 - 63 Days
22 - 42 Days
8 - 21 Days
1 - 7 Days
0 Day

Data as of Date:
Liberia - 04/23/2015
Sierra Leone - 04/26/2015
Guinea - 04/26/2015

Source: WHO Ebola Response Roadmap
29 April 2015

Situación de emergencia internacional: Reunión Comité de Crisis Septiembre 2014

- Agosto-Septiembre de 2014: OMS y los principales organismos médicos, éticos y legales a nivel internacional (“Interim International Coalition of Medicines Regulatory Authorities” (ICMRA)) se reúnen con el fin de **identificar y facilitar el acceso a productos terapéuticos y preventivos que puedan acabar con la epidemia**

- Entre ellos destacan **dos vacunas en estado experimental** por sus resultados previos exitosos en primates

- Se decide **acelerar el proceso** de sus ensayos clínicos, de forma excepcional y ateniéndose a causas “éticas”según contempla el **FDA** (Food and Drug Administration) en algunas circunstancias , en un intento de conseguir una vacuna que ayude a frenar la epidemia

VACUNAS EXPERIMENTALES: VIRUS EBOLA

VIRUS EBOLA

- Familia *Filoviridae,* Genero *Filovirus (Ebola/Marburg)*
- Fiebre del Ebola. Letalidad entre el 25% y el 90%
- Ebola Zaire (ZEBOV) causante del brote actual

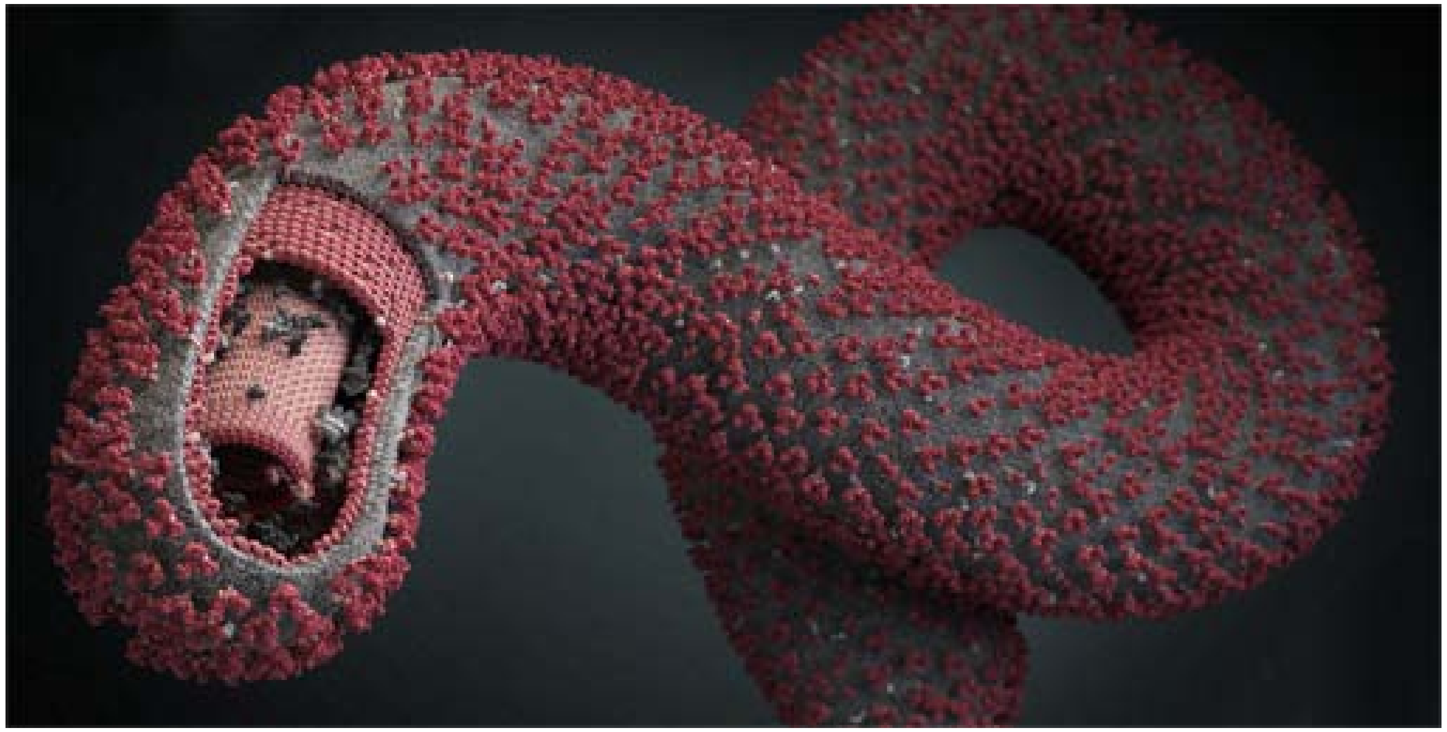
Estructura del virus

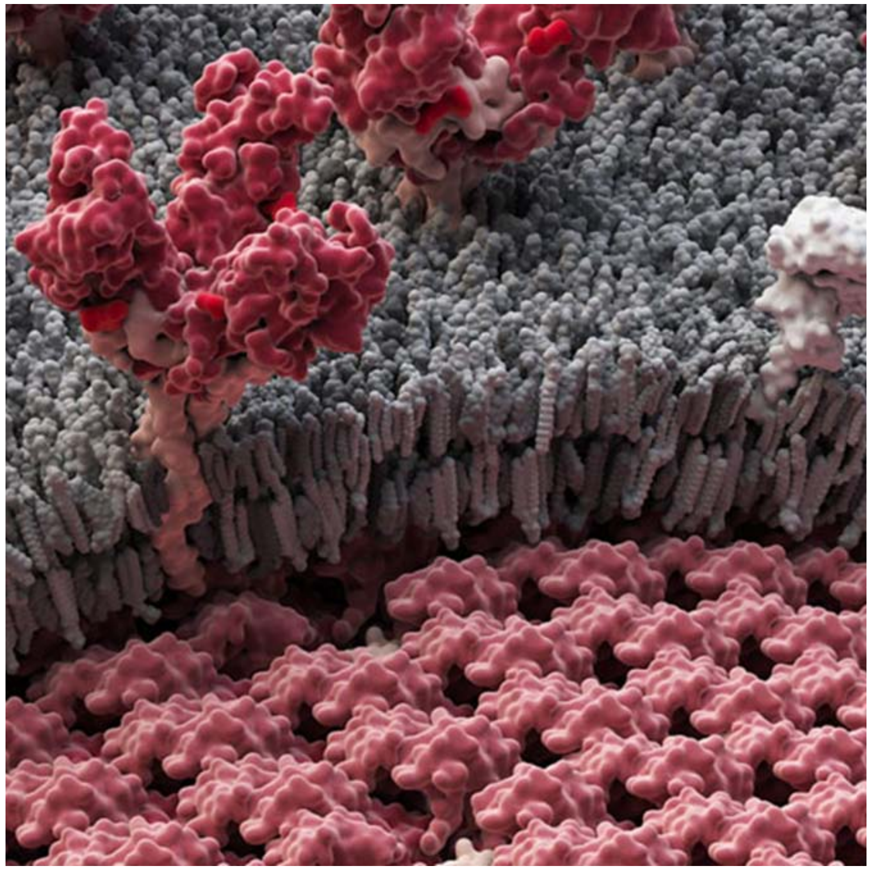
-Virus ARN, **filamentoso**, de unos 80 nm de diámetro y longitud variable de hasta 1400 nm

- En su envoltura presenta proteínas codificadas por el propio virus y estructuras capturadas a las células huésped

- En su interior proteínas que intervienen en sus procesos de gemación y transcripción

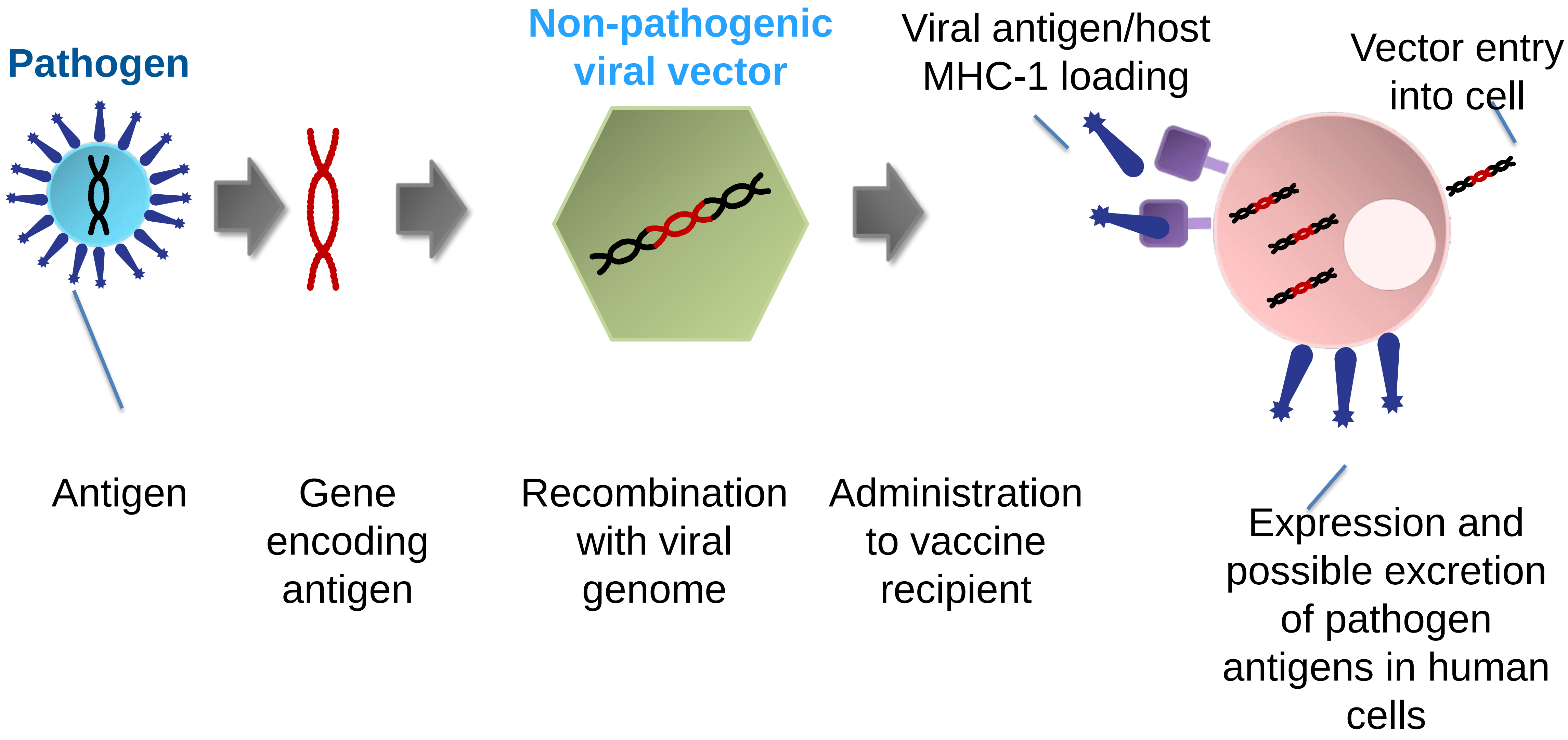
-Sobre su membrana fabrica **glicoproteínas (GP)** que le sirven para fijarse y entrar en sus víctimas. Membrana lipídica que protege pero que le impide sobrevivir en el ambiente





¿Cómo actúan las vacunas basadas en vectores?

Estimulación de la inmunidad del huésped contra el patógeno



Pathogen

Non-pathogenic viral vector

Viral antigen/host MHC-1 loading

Vector entry into cell

Antigen

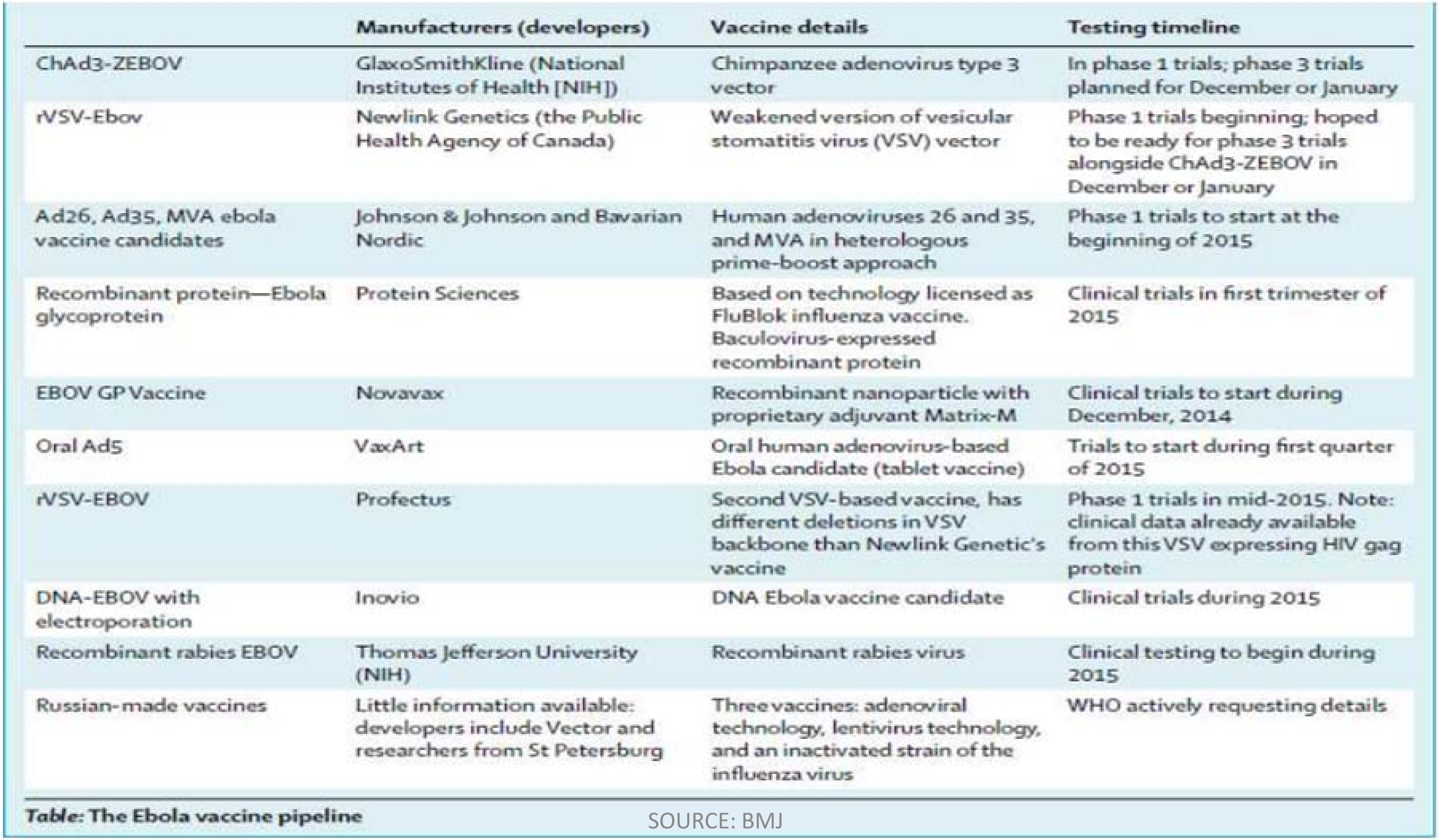
Gene encoding antigen

Recombination with viral genome

Administration to vaccine recipient

Expression and possible excretion of pathogen antigens in human cells

rMVA, recombinant modified vaccinia Ankara; HIV, human immunodeficiency virus; HCV, hepatitis C virus; TB, tuberculosis; MHC, major histocompatibility complex, Stanberry et al. Chapter 6 in: Garçon et al. Understanding Modern Vaccines, Perspectives in vaccinology, Vol 1, Amsterdam. Elsevier 2011;p151–199



	Manufacturers (developers)	Vaccine details	Testing timeline
ChAd3-ZEBOV	GlaxoSmithKline (National Institutes of Health [NIH])	Chimpanzee adenovirus type 3 vector	In phase 1 trials; phase 3 trials planned for December or January
rVSV-Ebov	Newlink Genetics (the Public Health Agency of Canada)	Weakened version of vesicular stomatitis virus (VSV) vector	Phase 1 trials beginning; hoped to be ready for phase 3 trials alongside ChAd3-ZEBOV in December or January
Ad26, Ad35, MVA ebola vaccine candidates	Johnson & Johnson and Bavarian Nordic	Human adenoviruses 26 and 35, and MVA in heterologous prime-boost approach	Phase 1 trials to start at the beginning of 2015
Recombinant protein—Ebola glycoprotein	Protein Sciences	Based on technology licensed as FluBlok influenza vaccine. Baculovirus-expressed recombinant protein	Clinical trials in first trimester of 2015
EBOV GP Vaccine	Novavax	Recombinant nanoparticle with proprietary adjuvant Matrix-M	Clinical trials to start during December, 2014
Oral Ad5	VaxArt	Oral human adenovirus-based Ebola candidate (tablet vaccine)	Trials to start during first quarter of 2015
rVSV-EBOV	Profectus	Second VSV-based vaccine, has different deletions in VSV backbone than Newlink Genetic's vaccine	Phase 1 trials in mid-2015. Note: clinical data already available from this VSV expressing HIV gag protein
DNA-EBOV with electroporation	Inovio	DNA Ebola vaccine candidate	Clinical trials during 2015
Recombinant rabies EBOV	Thomas Jefferson University (NIH)	Recombinant rabies virus	Clinical testing to begin during 2015
Russian-made vaccines	Little information available: developers include Vector and researchers from St Petersburg	Three vaccines: adenoviral technology, lentivirus technology, and an inactivated strain of the influenza virus	WHO actively requesting details

Table: **The Ebola vaccine pipeline**

SOURCE: BMJ

Vacunas mediante vector: ejemplos

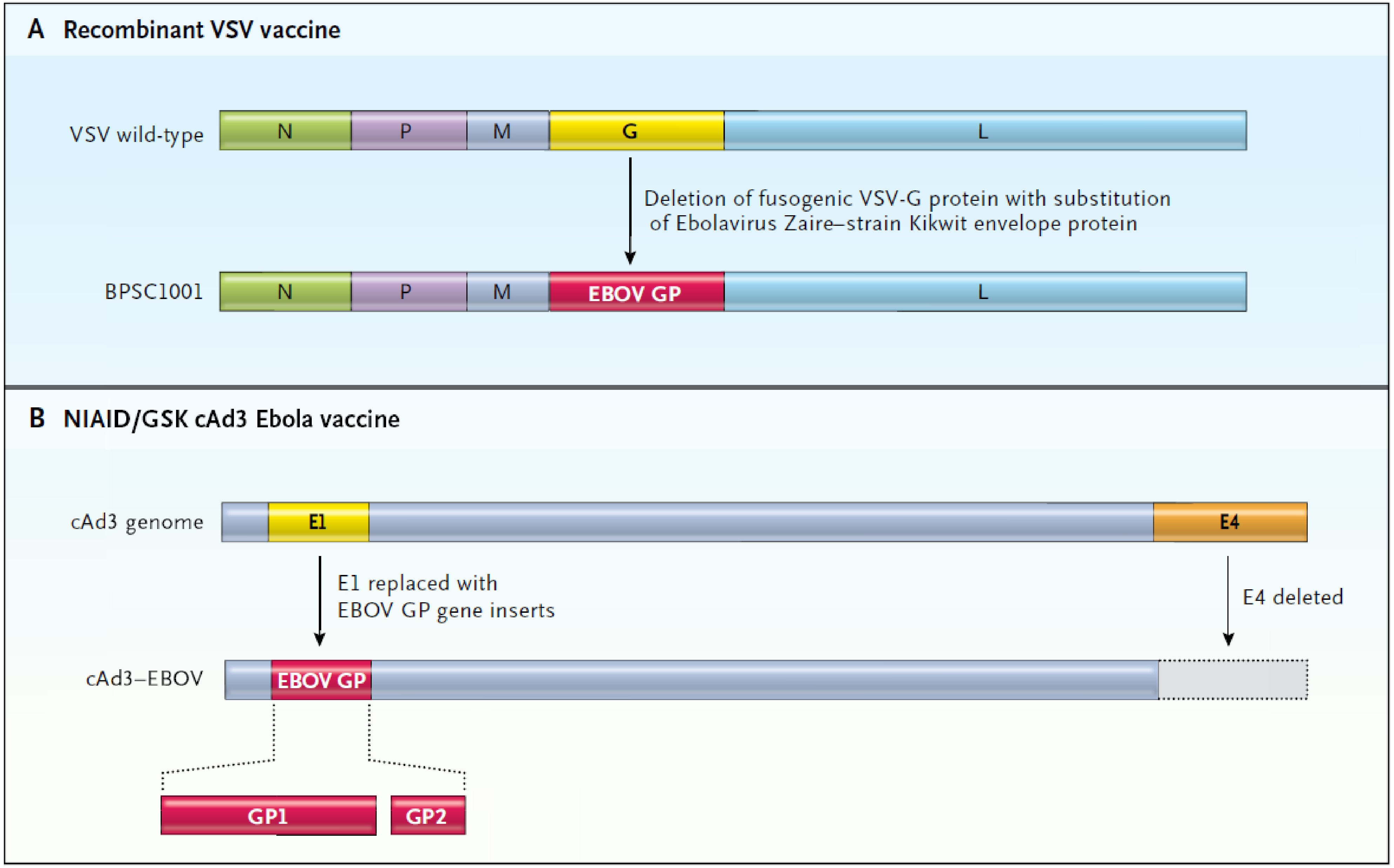

A Recombinant VSV vaccine
VSV wild-type
N
P
M
G
L
Deletion of fusogenic VSV-G protein with substitution of Ebolavirus Zaire–strain Kikwit envelope protein
BPSC1001
N
P
M
EBOV GP
L
B NIAID/GSK cAd3 Ebola vaccine
cAd3 genome
E1
E4
E1 replaced with EBOV GP gene inserts
E4 deleted
cAd3–EBOV
EBOV GP
GP1
GP2

Figure 1. Structures of Ebola Vaccine Candidates rVSV (Panel A) and cAd3 (Panel B).

Vacuna basada en Adenovirus : ChAd3-ZEBOV

- Vector: **Adenovirus tipo 3 atenuado** derivado del **chimpancé** que presenta la glicoproteína del virus Ebola en su superficie

- Desarrollada por **GlaxoSmithKline** (GSK) en colaboración con el **National Institute of Allergy and Infectious Diseases de Estados Unidos (NIAID)**

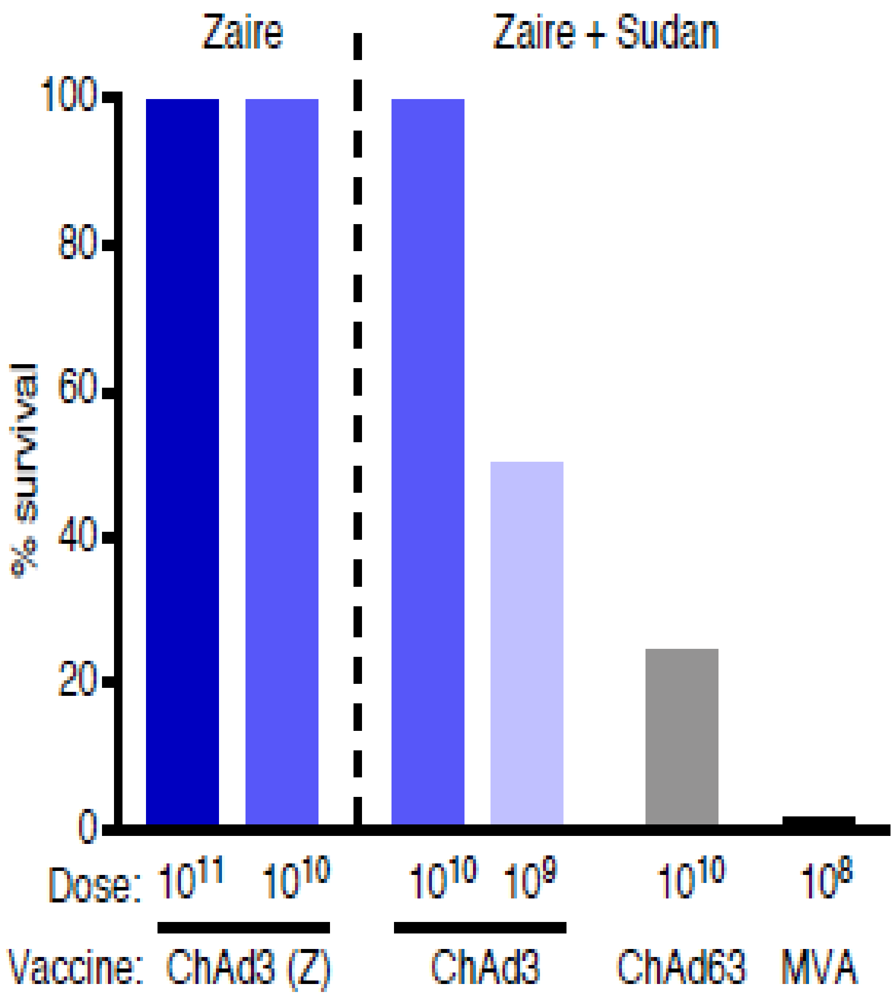
- Monovalente Ebola Zaire (ZEBOV), en proceso también vacuna bivalente Zaire/Sudan

- Ensayos pre-clínicos en macacos:
  inmunidad hasta 10 meses con booster MVA

- Segura y bien tolerada en humanos en ensayos clínicos fase I

Vacuna Adenovirus ChAd3 (GSK-NIAID)
Ensayos pre-clínicos en primates

Acute protection – 1 dose
Challenge at 5 weeks post vaccination



Durable protection – Prime-boost
Challenge 10 months post vaccination

Table 1 Durable vaccine protection against EBOV

Vector	Dose (PU)	Protection[a]	
Single shot			
ChAd3	1×10^{11}	2/4	50%
ChAd3	1×10^{10}	0/4	0%
Prime-boost			
ChAd3/ChAd3	$1 \times 10^{10}/1 \times 10^{10}$	1/3	33%
ChAd3/ChAd63	$1 \times 10^{10}/1 \times 10^{10}$	1/4	25%
ChAd3/MVA	$1 \times 10^{10}/1 \times 10^{8}$	4/4	100%

Stanley et al., Nature Medicine, 2014doi:10.1038/nm.3702

Vacuna Adenovirus ChAd3-ZEBOV: Ensayos Fase I

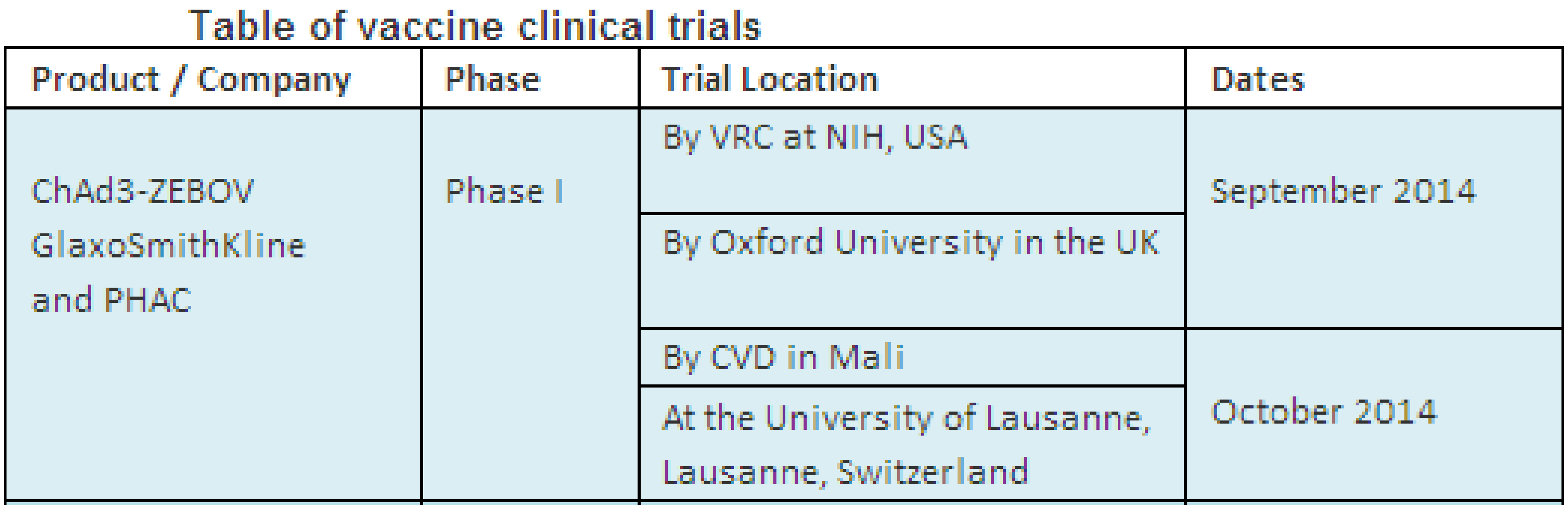
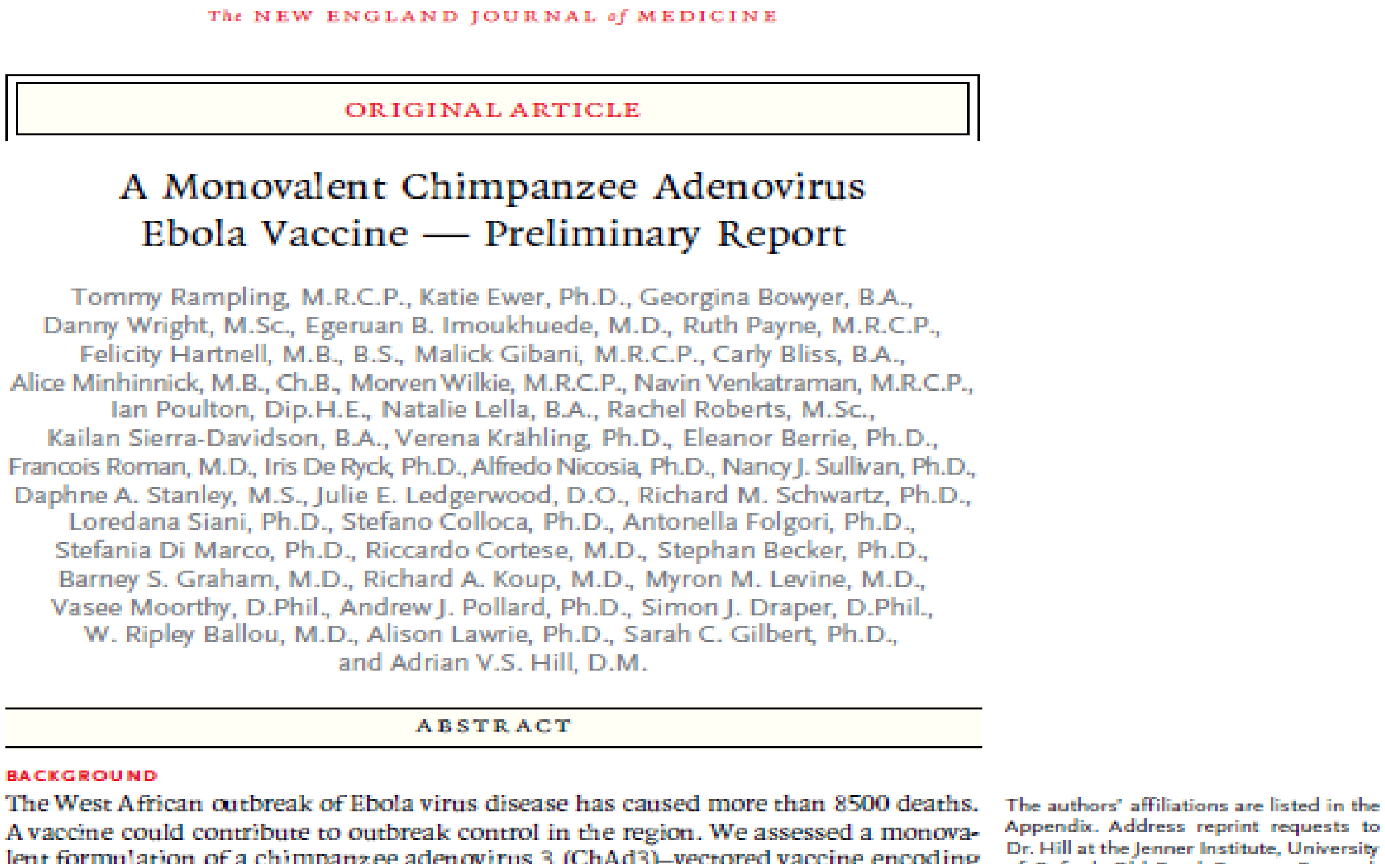


Table of vaccine clinical trials

Product / Company	Phase	Trial Location	Dates
ChAd3-ZEBOV GlaxoSmithKline and PHAC	Phase I	By VRC at NIH, USA	September 2014
		By Oxford University in the UK	
		By CVD in Mali	October 2014
		At the University of Lausanne, Lausanne, Switzerland	

SOURCE:WHO 2015

Adenovirus ChAD3-ZEBOV: Ensayos fase I



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

A Monovalent Chimpanzee Adenovirus
Ebola Vaccine — Preliminary Report

Tommy Rampling, M.R.C.P., Katie Ewer, Ph.D., Georgina Bowyer, B.A.,
Danny Wright, M.Sc., Egeruan B. Imoukhuede, M.D., Ruth Payne, M.R.C.P.,
Felicity Hartnell, M.B., B.S., Malick Gibani, M.R.C.P., Carly Bliss, B.A.,
Alice Minhinnick, M.B., Ch.B., Morven Wilkie, M.R.C.P., Navin Venkatraman, M.R.C.P.,
Ian Poulton, Dip.H.E., Natalie Lella, B.A., Rachel Roberts, M.Sc.,
Kailan Sierra-Davidson, B.A., Verena Krähling, Ph.D., Eleanor Berrie, Ph.D.,
Francois Roman, M.D., Iris De Ryck, Ph.D., Alfredo Nicosia, Ph.D., Nancy J. Sullivan, Ph.D.,
Daphne A. Stanley, M.S., Julie E. Ledgerwood, D.O., Richard M. Schwartz, Ph.D.,
Loredana Siani, Ph.D., Stefano Colloca, Ph.D., Antonella Folgori, Ph.D.,
Stefania Di Marco, Ph.D., Riccardo Cortese, M.D., Stephan Becker, Ph.D.,
Barney S. Graham, M.D., Richard A. Koup, M.D., Myron M. Levine, M.D.,
Vasee Moorthy, D.Phil., Andrew J. Pollard, Ph.D., Simon J. Draper, D.Phil.,
W. Ripley Ballou, M.D., Alison Lawrie, Ph.D., Sarah C. Gilbert, Ph.D.,
and Adrian V.S. Hill, D.M.

ABSTRACT

BACKGROUND

The West African outbreak of Ebola virus disease has caused more than 8500 deaths. A vaccine could contribute to outbreak control in the region. We assessed a monovalent formulation of a chimpanzee adenovirus 3 (ChAd3)–vectored vaccine encoding

The authors' affiliations are listed in the Appendix. Address reprint requests to Dr. Hill at the Jenner Institute, University

- Ningún efecto adverso severo en humanos y buena respuesta inmune (humoral y celular)

- Mayor duración de la respuesta inmune cuando booster con vacuna de vector MVA

- Se necesitan mayores dosis que en macacos

Vacuna del Virus de la Estomatitis Vesicular : rVSV-ZEBOV

- Vector: Virus recombinante de la **Estomatitis Vesicular (rVSV)** atenuado, virus que habitualmente afecta al ganado, que expresa glicoproteína del virus Ebola

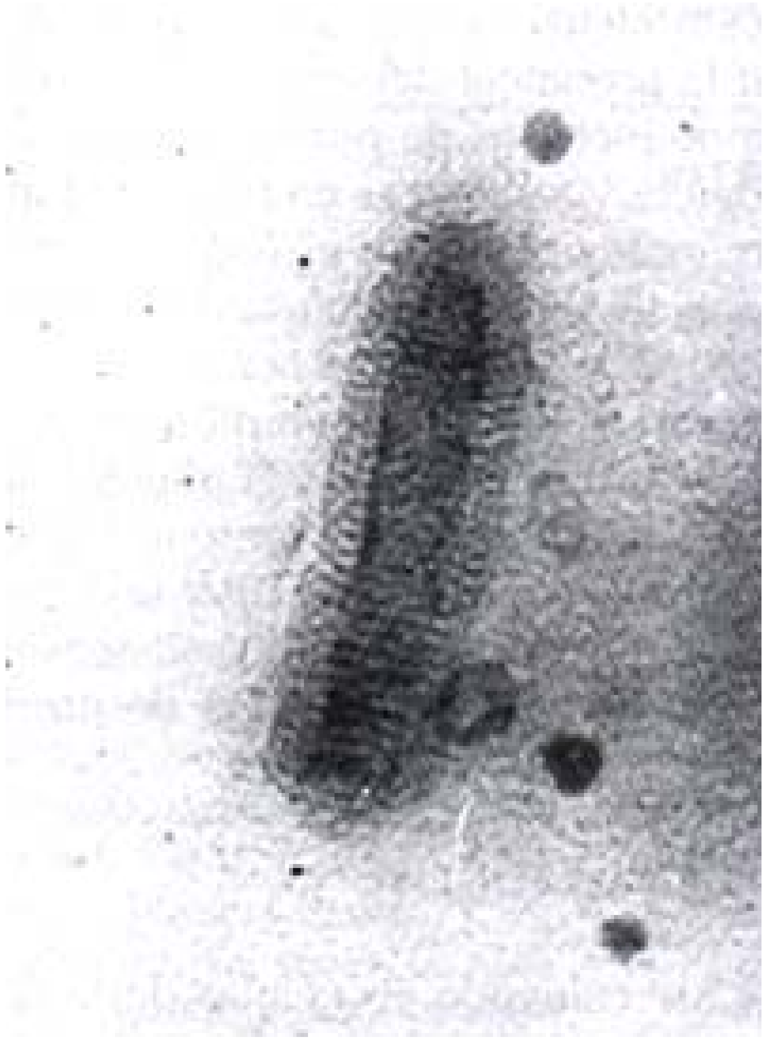
-Desarrollada por Newlink Genetics USA y la **Agencia de Salud Pública de Canadá (PHAC).** Manufacturada por Merck.

-

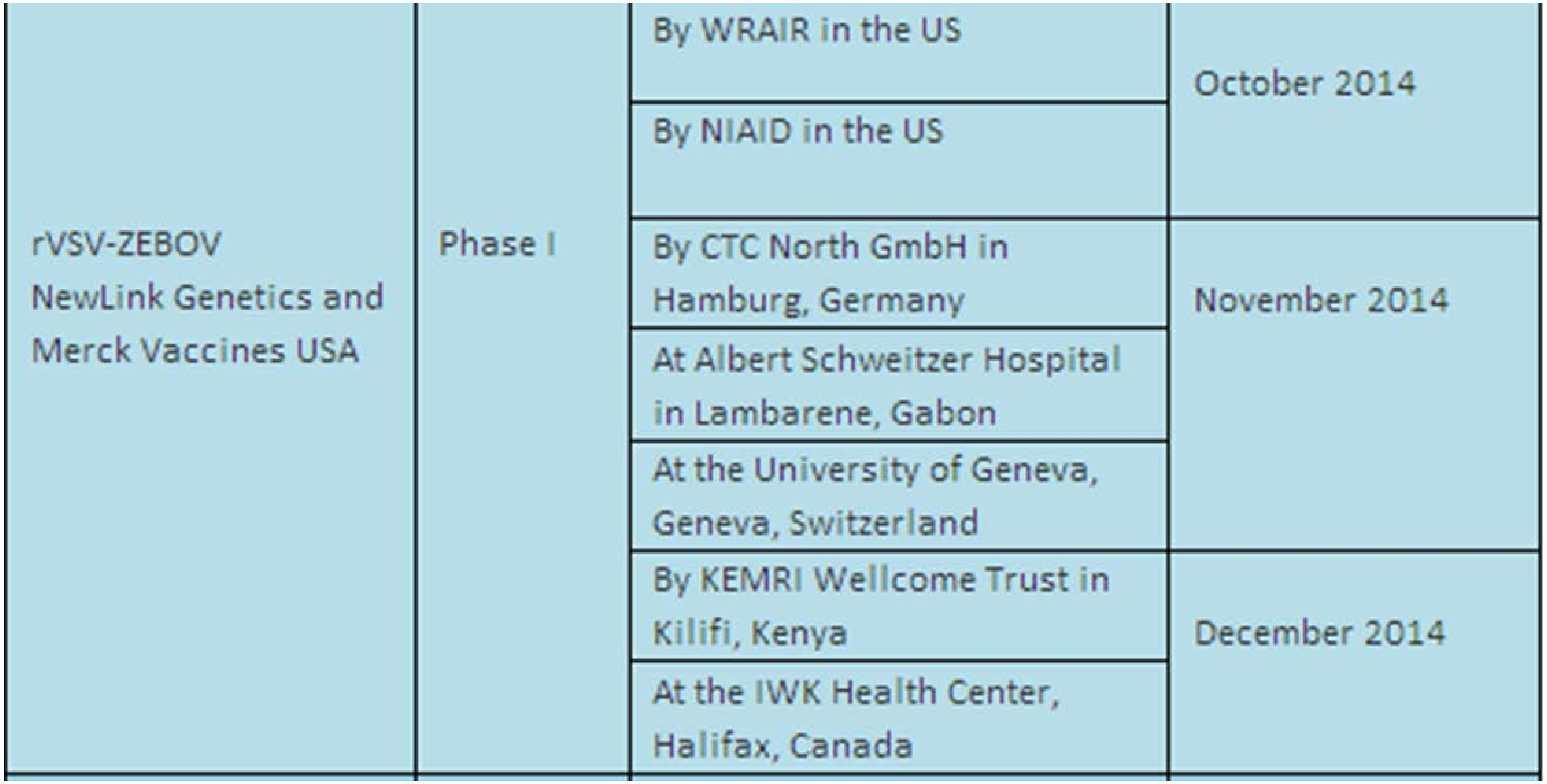
- Buenos resultados en primates
  Segura en primates inmunodeprimidos
  Protección post exposición

- Segura y bien tolerada en humanos en Fase I

¿ESTOMATITIS?



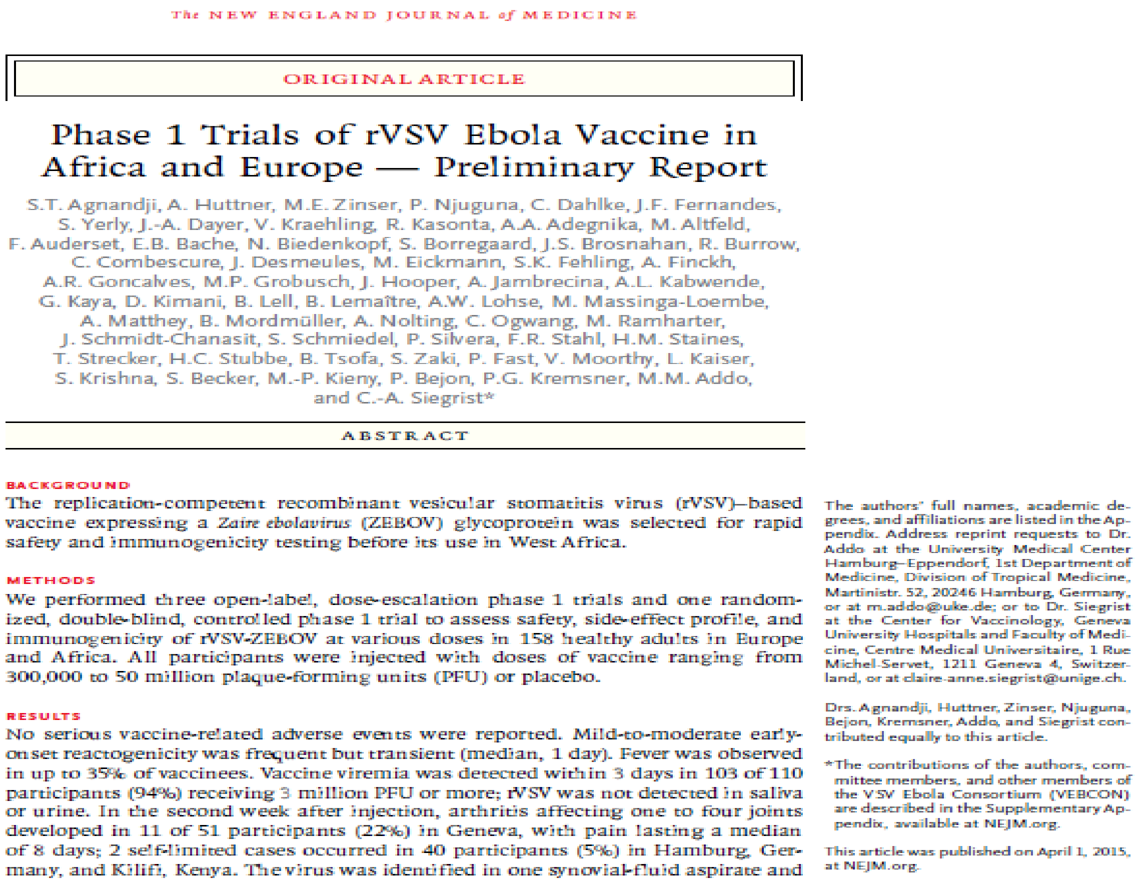
Vacuna rVSV-ZEBOV: Ensayos Fase I



rVSV-ZEBOV NewLink Genetics and Merck Vaccines USA	Phase I	By WRAIR in the US	October 2014
		By NIAID in the US	
		By CTC North GmbH in Hamburg, Germany	November 2014
		At Albert Schweitzer Hospital in Lambarene, Gabon	
		At the University of Geneva, Geneva, Switzerland	
		By KEMRI Wellcome Trust in Kilifi, Kenya	December 2014
		At the IWK Health Center, Halifax, Canada	

SOURCE:WHO 2015

Vacuna Estomatitis Vesicular rVSV-ZEBOV: Ensayos Fase I



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

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

S.T. Agnandji, A. Huttner, M.E. Zinser, P. Njuguna, C. Dahlke, J.F. Fernandes, S. Yerly, J.-A. Dayer, V. Kraehling, R. Kasonta, A.A. Adegnika, M. Altfeld, F. Auderset, E.B. Bache, N. Biedenkopf, S. Borregaard, J.S. Brosnahan, R. Burrow, C. Combescure, J. Desmeules, M. Eickmann, S.K. Fehling, A. Finckh, A.R. Goncalves, M.P. Grobusch, J. Hooper, A. Jambrecina, A.L. Kabwende, G. Kaya, D. Kimani, B. Lell, B. Lemaître, A.W. Lohse, M. Massinga-Loembe, A. Matthey, B. Mordmüller, A. Nolting, C. Ogwang, M. Ramharter, J. Schmidt-Chanasit, S. Schmiedel, P. Silvera, F.R. Stahl, H.M. Staines, T. Strecker, H.C. Stubbe, B. Tsofa, S. Zaki, P. Fast, V. Moorthy, L. Kaiser, S. Krishna, S. Becker, M.-P. Kieny, P. Bejon, P.G. Kremsner, M.M. Addo, and C.-A. Siegrist*

ABSTRACT

BACKGROUND
The replication-competent recombinant vesicular stomatitis virus (rVSV)–based vaccine expressing a *Zaire ebolavirus* (ZEBOV) glycoprotein was selected for rapid safety and immunogenicity testing before its use in West Africa.

METHODS
We performed three open-label, dose-escalation phase 1 trials and one randomized, double-blind, controlled phase 1 trial to assess safety, side-effect profile, and immunogenicity of rVSV-ZEBOV at various doses in 158 healthy adults in Europe and Africa. All participants were injected with doses of vaccine ranging from 300,000 to 50 million plaque-forming units (PFU) or placebo.

RESULTS
No serious vaccine-related adverse events were reported. Mild-to-moderate early-onset reactogenicity was frequent but transient (median, 1 day). Fever was observed in up to 35% of vaccinees. Vaccine viremia was detected within 3 days in 103 of 110 participants (94%) receiving 3 million PFU or more; rVSV was not detected in saliva or urine. In the second week after injection, arthritis affecting one to four joints developed in 11 of 51 participants (22%) in Geneva, with pain lasting a median of 8 days; 2 self-limited cases occurred in 40 participants (5%) in Hamburg, Germany, and Kilifi, Kenya. The virus was identified in one synovial-fluid aspirate and

The authors' full names, academic degrees, and affiliations are listed in the Appendix. Address reprint requests to Dr. Addo at the University Medical Center Hamburg–Eppendorf, 1st Department of Medicine, Division of Tropical Medicine, Martinistr. 52, 20246 Hamburg, Germany, or at m.addo@uke.de; or to Dr. Siegrist at the Center for Vaccinology, Geneva University Hospitals and Faculty of Medicine, Centre Medical Universitaire, 1 Rue Michel-Servet, 1211 Geneva 4, Switzerland, or at claire-anne.siegrist@unige.ch.

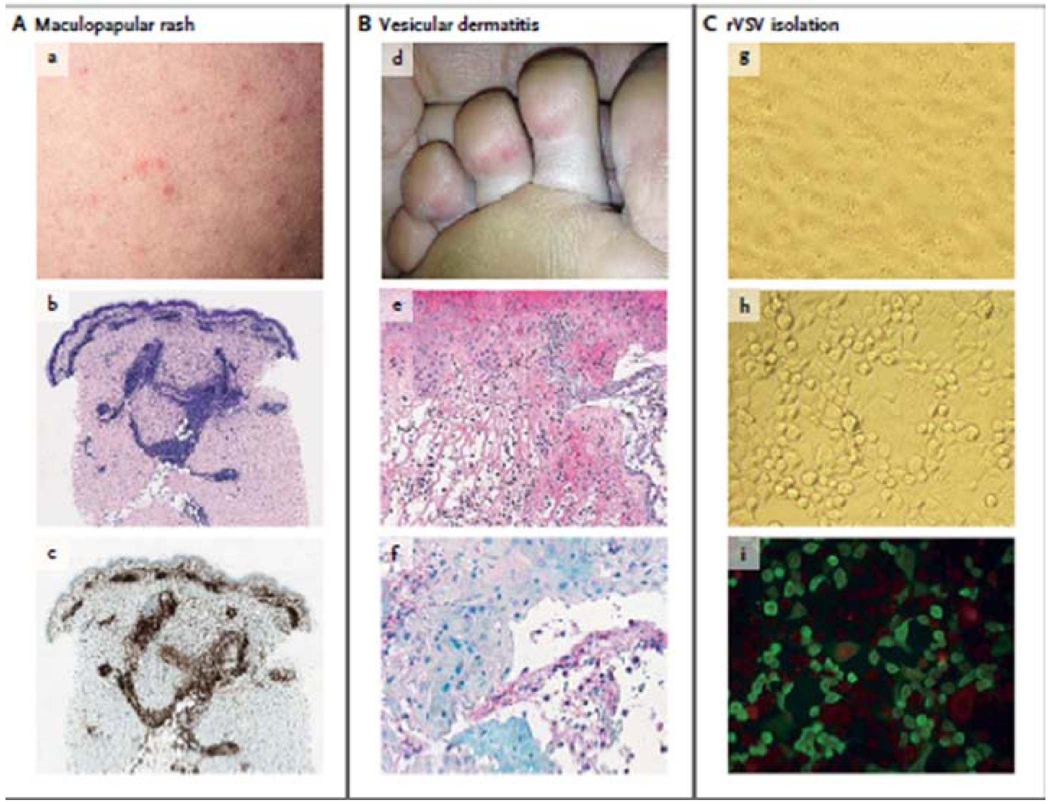
Drs. Agnandji, Huttner, Zinser, Njuguna, Bejon, Kremsner, Addo, and Siegrist contributed equally to this article.

*The contributions of the authors, committee members, and other members of the VSV Ebola Consortium (VEBCON) are described in the Supplementary Appendix, available at NEJM.org.

This article was published on April 1, 2015, at NEJM.org.

- Ensayo clínico aleatorio, doble ciego y a dosis crecientes
- Más de 800 vacunados en Canadá, Alemania, Gabon, Kenia, Liberia, Suiza y Estados Unidos desde Octubre de 2014
- Ningún efecto adverso grave. Respuesta inmune con una sola dosis

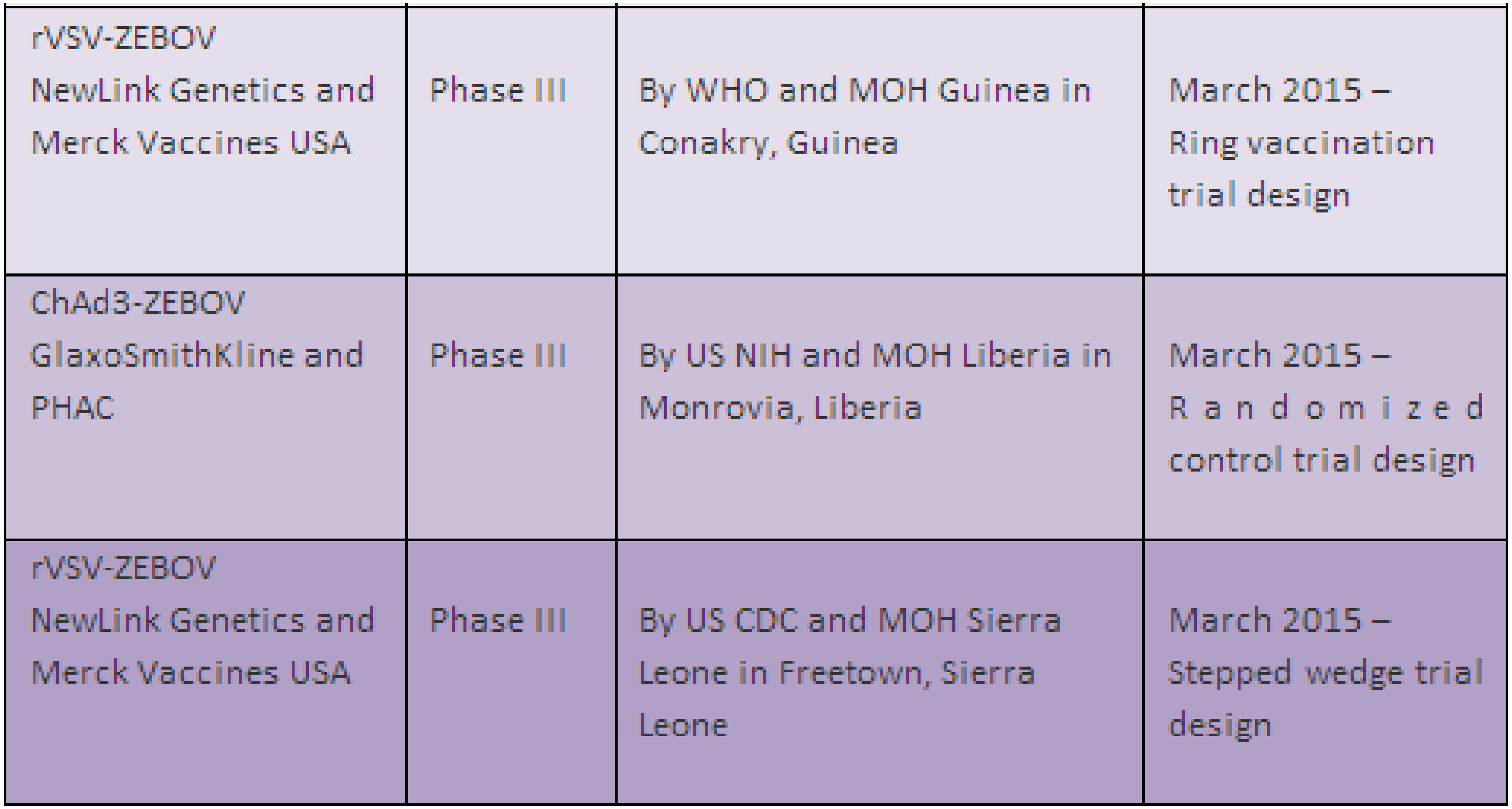
Vacuna rVSV-ZEBOV: Ensayos Fase I


A Maculopapular rash
a
b
c
B Vesicular dermatitis
d
e
f
C rVSV isolation
g
h
i

- Ginebra: 22% pacientes con artritis, algunos pacientes con lesiones cutáneas

- Utilizada como vacuna protectora post exposición

Ensayos en fase III



rVSV-ZEBOV NewLink Genetics and Merck Vaccines USA	Phase III	By WHO and MOH Guinea in Conakry, Guinea	March 2015 – Ring vaccination trial design
ChAd3-ZEBOV GlaxoSmithKline and PHAC	Phase III	By US NIH and MOH Liberia in Monrovia, Liberia	March 2015 – Randomized control trial design
rVSV-ZEBOV NewLink Genetics and Merck Vaccines USA	Phase III	By US CDC and MOH Sierra Leone in Freetown, Sierra Leone	March 2015 – Stepped wedge trial design

SOURCE:WHO 2015

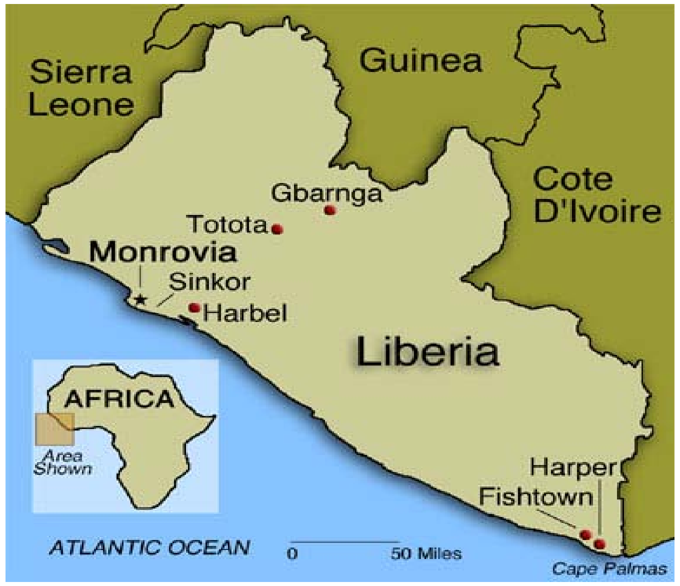
Adenovirus ChAd·-ZEBOV: Fase III

- Ensayo Fase III iniciado en **Liberia (Monrovia)** en **Enero 2015**

- Participantes: Ministerio de Salud de Liberia, National Institute of Health USA (NIH)

- 30.000 voluntarios sanos (Frontline) : 1/3 vacuna ChAd3, 1/3 Placebo, 1/3 vacuna Merck-NewLink

- Dificultades: último caso en Liberia el 20 de Marzo de 2015


Sierra Leone
Guinea
Cote D'Ivoire
Gbarnga
Totota
Monrovia
Sinkor
Harbel
Liberia
AFRICA
Area Shown
Harper
Fishtown
ATLANTIC OCEAN
0
50 Miles
Cape Palmas

AMINATA SERVICE STATION
K.B.S

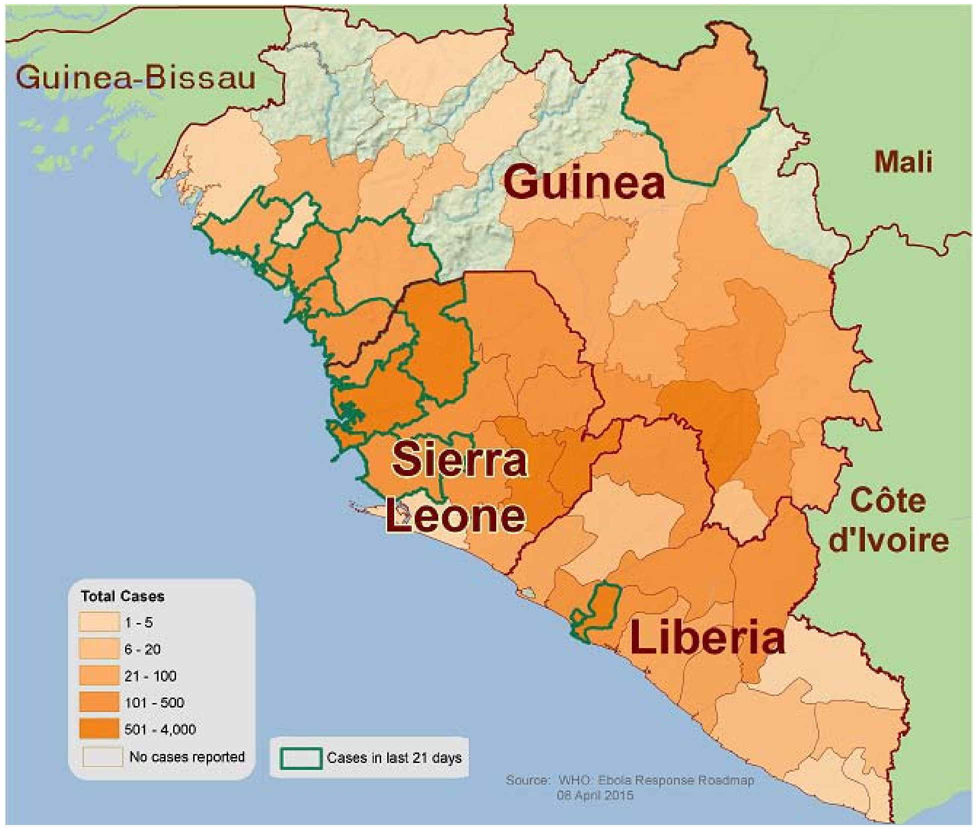
Vacuna Estomatitis Vesicular rVSV-ZEBOV: Fase III

- Fase III iniciada en **Guinea Conakry (Basse-Guinée)** en **Marzo 2015**

- Participantes: OMS, Ministerio de Salud de Guinea Conakry, Médicos sin Fronteras (MSF), Epicentre y Norwegian Institute of Public Health (NIPH)

- Ring vaccination: Se planea vacunar a 10.000 personas en 190 anillos , periodo de 6-8 semanas.

Guinea
Conakry
Guinea-Bissau
Sierra Leone
Freetown
Bamako
Mali
Koundara
Gaoual
Koubia
Labé
Tougué
Siguiri
Niagassola
Sangarédi
Lélouma
Pita
Dinguiraye
Niandakoro
Boké
Télimélé
Bissikrima
Cisséla
Mandiana
Kamsar
Dalaba
Dabola
Kouroussa
Kankan
Mamou
Boffa
Fria
Kindia
Faranah
Dubréka
Coyah
Forécariah
Kérouané
Kissidougou
Guéckédou
Beyla
Macenta
Lola
Nzérékoré
Yomou
Gambie R.
Tominé R.
Kogon R.
Konkouré R.
Bafing R.
Bakoye R.
Tinkisso R.
Niger R.
Niandan R.
Milo R.
Sankarani
Baoulé R.
Mongo R.
Little Scarcies R.
Bagbe R.
Jong R.
Sewa R.
Mano R.
Diani R.
St. Paul
Géba R.
12°
9°


Guinea-Bissau
Guinea
Mali
Sierra Leone
Côte d'Ivoire
Liberia
Total Cases
1 - 5
6 - 20
21 - 100
101 - 500
501 - 4,000
No cases reported
Cases in last 21 days

Source: WHO: Ebola Response Roadmap
08 April 2015

Vacunación en anillo: rVSV-ZEBOV: Fase III

1ª) Vacunación de personal sanitario (**Frontline workers**)

2ª) Vacunación de **contactos** de pacientes infectados. Dos grupos:
  - Vacunados el mismo día del diagnóstico del caso confirmado
  - Vacunados a los 21 días

Objetivos:

- Evitar el contagio de los contactos y del personal sanitario
- Crear un anillo protector alrededor del caso que evite la propagación de la epidemia

Fase III rVSV-ZEBOV: Guinea Conakry

- **Del 7 de Marzo al 22 de Abril: 500 vacunados en 15 anillos**
- **No se vacunan menores de 18 años ni embarazadas**
- **Ningún efecto adverso grave**
- **Síntomas «flu-like» en algunos pacientes en las primeras horas**
- **Dolores articulares leves en los primeros 15 días, de pocos días de evolución**
- **3 meses de ensayo y 83 días de observación, resultados preliminares: Agosto 2015**

Fase III rVSV-ZEBOV: Sierra Leona

- Fase III iniciada en **Sierra Leona** el **9 de Abril de 2015**
- Participantes: **CDC**, Ministerio de Salud de Sierra Leona (STRIVE)
- Plan: 6000 **«frontline workers»** en **Freetown** y los distritos de Bombali, Port Loko y Tonkolili. A fecha 22 Abril: 90 vacunados
- Ensayo aleatorio, no ciego, vacuna y placebo

GUINEA
Dubréka
Forécariah
Conakry
Faranah
Kambia
NORTHERN
Makeni
Port Loko
Lunsar
Magburaka
FREETOWN
WESTERN
Yengema
Sefadu
EASTERN
Guékédou
Kailahun
Bo
SOUTHERN
Kenema
NORTH ATLANTIC OCEAN
Sherbro Island
LIBERIA
Tubmanburg
SIERRA LEONE

¿RESULTADOS?

- Resultados preliminares de los ensayos Fase III previstos para Agosto 2015 (¿?)
- Dificultades: descenso importante del número de casos, complicaciones en el terreno…
- Oportunidades: evaluar seguridad y respuesta inmune de las vacunas en población africana de zonas endémicas, utilidad en epidemias futuras

PERSPECTIVAS

- Otras vacunas (Ad26, Ad35, MVA) Fase III Mayo 2015
- Otros ensayos clínicos en marcha: Zmapp, sueroterapia, Favipiravir, tests diagnósticos rápidos….
- Estrategias de vacunación: niños y embarazadas, ¿contexto epidémico?
- Adaptación de la vacuna al contexto africano: una sola dosis, larga protección, barata, protección contra otras cepas, accesible….

PERSON OF THE YEAR
TIME
THE EBOLA FIGHTERS
Dr. Jerry Brown

¡Gracias!