

16 JANUARY, 2018 / 16 ENERO, 2018

**Sanofi Pasteur recently presented new information related to the dengue vaccine CYD-TDV**

As a regional experts group, we received from Sanofi Pasteur information not yet published, that comes from a supplementary exploratory analysis, based on data taken from the Phase III studies CYD 14 and 15 and the phase IIb proof of concept study, CYD 23/57.

This analysis aims to evaluate the behavior of the vaccine based on the previous immune status. In the absence of samples at baseline for all participants of the study population, samples taken at month thirteen (one month after the third dose) were used as there are samples available from each of the 31,000 participants.

The test used to determine the immune status, is the detection of antibodies against NS1 protein against dengue, as it is assumed that this protein shows variations with different flaviviruses and therefore the antibodies against dengue NS1 protein could correspond exclusively to wild dengue virus infection and not to an immune response against the vaccine. The CYD-TDV vaccine is a chimera whose non-structural proteins correspond to the 17D yellow fever vaccine virus.

The evaluation of the serological status in month thirteen has some limitations to establish the immunological status to the baseline, since it can be modified by wild virus infections both symptomatic and asymptomatic during the first year of follow-up and also, during the data analysis,

**Sanofi Pasteur, recientemente presento información nueva relacionada con la vacuna de dengue CYD-TDV**

Como grupo de expertos regionales, recibimos de Sanofi Pasteur, información aún no publicada, que proviene de un análisis exploratorio suplementario, basado en datos tomados a partir de los estudios fase III CYD 14 y 15 y el estudio de prueba de concepto fase IIb, CYD 23/57.

Este análisis pretende evaluar el comportamiento de la vacuna basado en el estado inmune previo. En ausencia de muestras en la línea de base para todos los participantes de la población estudiada, se utilizaron muestras tomadas en el mes trece (un mes después de la tercera dosis) donde se tienen muestras disponibles de cada uno de los 31,000 participantes.

La prueba utilizada para determinar el estado inmune, es la detección de anticuerpos contra la proteína NS1 contra dengue, ya que se asume que esta proteína muestra variaciones con los diferentes flavivirus y por lo tanto los anticuerpos contra proteína NS1 de dengue podrían corresponder exclusivamente a infección por virus del dengue salvaje y no a una respuesta inmune contra la vacuna. La vacuna CYD-TDV es una quimera cuyas proteínas no estructurales corresponden al virus de fiebre amarilla vacunal 17D.

Evaluar el estado serológico en el mes trece, tiene algunas limitaciones para establecer el estado inmunológico a la línea de base, ya que el mismo puede ser modificado por las infecciones con virus salvaje tanto sintomáticas como asintomáticas durante el primer año de seguimiento y además,

cross-reactive degrees of these antibodies were identified with the yellow fever NS1 protein, base of the CYD-TDV vaccine.

According to the presented data, the selected cut-off point to define the previous immune status based on this test is imprecise. Apparently, the selected limit is the most demanding, therefore the possibility of false positives increases and with the existence of cross reaction with the vaccine virus, this decision affects the vaccinated group more than the control group.

One of the main limitations is the difficulty in defining seronegative from this test in the month thirteen. Trying to better define the immune status in the baseline, an imputation of the data of the thirteenth month was made to define the immune state in month zero, this imputation was carried out by logistic regression. We do not have enough details to evaluate the characteristics of this regression, but according to the presented data it is evident that a high percentage of the data is based on imputation. The imputation's limitations do not allow us from giving definitive conclusions related to this analysis results.

Due to hospitalization and severe dengue low incidences it was decided to analyze the data based on a cohort case study, the cohort corresponds to 10% of the study total participants, while cases correspond to all those cases that occurred within the total population under study, this type of analysis, even though is valid, decreases the level of initial evidence from randomized clinical trials, moreover the sample size needed in this analysis to define the power of these data was not established either.

durante el análisis de los datos, se identificaron grados de reacción cruzada de estos anticuerpos con la proteína NS1 de la fiebre amarilla, base de la vacuna CYD-TDV.

De acuerdo a los datos presentados, el punto de corte seleccionado para definir el estado inmune previo basado en esta prueba, es impreciso. Aparentemente el límite seleccionado es el más exigente, por lo tanto se aumenta los posibilidad de falsos positivos y al existir reacción cruzada con el virus vacunal, esta decisión afecta en mayor medida al grupo vacunado que al grupo control.

La dificultad en la definición de seronegativos a partir de esa prueba en el mes trece es una de las principales limitantes. Para tratar de definir mejor el estado inmune en la línea de base se realizó además una imputación de los datos del mes trece para definir el estado inmune en el mes cero, esta imputación se llevó a cabo mediante regresión logística. No contamos con los detalles suficientes para evaluar las características de esta regresión, pero por los datos presentados es evidente que un porcentaje alto de los datos se basan en imputación, las limitaciones propias de una imputación nos impiden dar conclusiones definitivas relacionadas con los resultados que se derivan de este análisis.

Debido a las bajas incidencias de hospitalización y dengue grave se decidió analizar los datos basados en un estudio de casos cohorte, la cohorte corresponde al 10% de todos los sujetos participantes en el estudio mientras que los casos corresponden a todos los casos ocurridos en el total de la población en estudio, este tipo de análisis aunque válidos, disminuyen el nivel de evidencia inicial de estudios clínicos aleatorizados, tampoco se ha establecido el tamaño de muestra necesario en este análisis para definir el poder de estos datos.

The presented data shown a risk increased from the third year of follow-up in seronegative population older than 9 years, which does not reach statistical significance, the data shows a 95% I.C. that crosses the value of 1 and a statistically not significant P, the number of cases is limited, any subtle change in the number of cases in the placebo group would change the risk trend, reason why it is considered that this data generates uncertainty and therefore, it is difficult to generate definitive conclusions based on them.

The combined analysis of the population aged 2 to 16 years is not considered adequate, since the population less than 9 years old is outside the vaccine indication and there are clear precedents for the age indication definition, which was based on differences in the behavior of the vaccine according to age. Differences in the immune response in general are well known for several vaccines in different age groups, as well as differences in relation to the immune response to the dengue virus and the behavior of the disease. When reviewing the presented data, it is observed that the group under 9 years old contributes about 30% of the cohort but more than 60% of cases, therefore children under 9 years deviate the RR as well as the IC.

Long-term follow-up data derived from randomized, blinded, phase-III clinical trials in the combined analysis of the entire population over 9 years old <sup>[1]</sup>, regardless of the previous immune status, recently published for year 3-4 of the follow-up and for each study according to another publication after 5 years of follow-up, they shown a RR under 0.4 with statistically significant intervals, which demonstrates the benefit of the vaccine in the long-term follow up within the population over 9 years old. <sup>[2-3]</sup>

Los datos presentados muestran un aumento del riesgo a partir del tercer año de seguimiento en población seronegativa mayor de 9 años, que no alcanza la significancia estadística, los datos muestran un I.C del 95% que atraviesa el valor de 1 y una P estadísticamente no significativa, el número de casos es limitado, cualquier cambio sutil en el número de casos en el grupo placebo cambiaría la tendencia del riesgo, por lo que se considera que estos datos generan incertidumbre y por lo tanto es difícil poder generar conclusiones definitivas basadas en los mismos.

No se considera adecuado el análisis combinado de la población de 2 a 16 años, ya que la población menor de 9 años está por fuera de la indicación de la vacuna y existen claros antecedentes para la definición de la edad de indicación, la cual se basó en las diferencias en el comportamiento de la vacuna de acuerdo a la edad. Son además conocidas las diferencias en la respuesta inmune en general para varias vacunas en los diferentes grupos etarios, así como las diferencias en relación a la respuesta inmune al virus del dengue y el comportamiento de la enfermedad. Al revisar los datos presentados se observa que el grupo menor de 9 años, aporta alrededor del 30% de la cohorte pero más del 60% de los casos, por lo tanto los menores de 9 años, desvían tanto el RR como los IC.

Los datos de seguimiento a largo plazo derivados de los estudios clínicos aleatorizados, ciegos, fase III en el análisis combinado de toda la población mayor de 9 años <sup>[1]</sup>, independiente del estado inmune previo, recientemente publicados para el año 3- 4 de seguimiento y para cada estudio de acuerdo a otra publicación después de 5 años de seguimiento, muestran un RR menor de 0,4 con intervalos estadísticamente significativos, lo que demuestra el beneficio poblacional de la vacuna en el seguimiento a largo plazo en el grupo de edad mayor de 9 años. <sup>[2-3]</sup>

For the above reasons, the group of regional experts, IDI, considers that:

1. Within the seronegative population over 9 years there is a benefit in the first two years, with subsequent moderate increase in risk, not statistically significant.
2. The risk does **not** derive from the vaccine virus, but from wild virus infections that can appear sometime after vaccination in seronegative subjects.
3. The risk in seronegative population could be temporary in areas of high transmission of the virus, where subjects are constantly exposed to, so once a secondary infection occurs, the risk of symptomatic disease and/or severe disease decreases in subsequent infections. The WHO models contemplate this option.
4. This possible risk could be multifactorial and requires specifically designed studies to clarify the information.
5. The data is consistent with a permanent benefit in seropositive subjects.
6. Seroprevalence studies have several limitations and today there is no rapid test to assess the pre-vaccination immune status.
7. In areas of high endemicity, where seropositive subjects predominate, the benefit clearly outweighs the risk, seroprevalence studies of serological evaluation previous to vaccination would have several limitations, would increase significantly immunization programs costs, delaying the decision to introduce the vaccine in areas with a high burden of the disease that otherwise would potentially be benefited with a program of this kind.
8. The manufacturer new indication stating that vaccination should not be recommended in those individuals who have not been previously infected with the

Por las razones anteriores, el grupo de expertos regionales IDI, considera que:

1. En la población mayor de 9 años seronegativa existe un beneficio en los primeros dos años, con posterior aumento moderado del riesgo, no estadísticamente significativo.
2. El riesgo **no** se deriva del virus vacunal, sino de infecciones por el virus salvaje que se puedan presentar un tiempo después de la vacunación en sujetos seronegativos.
3. El riesgo en población seronegativa podría ser temporal en las zonas de alta transmisibilidad, donde los sujetos están en constante exposición, así que una vez que se presenta la infección secundaria, el riesgo de enfermedad sintomática y/o enfermedad grave disminuye en las infecciones subsecuentes. Esta opción está contemplada en los modelos de la OMS.
4. Este posible riesgo podría ser multifactorial y requiere estudios específicamente diseñados para clarificar la información.
5. Estos datos son consistentes con un beneficio permanente en sujetos seropositivos.
6. Los estudios de seroprevalencia tiene varias limitaciones y hoy en día no existe una prueba rápida adecuada para evaluar el estado inmune pre vacunación.
7. En zonas de alta endemicidad donde predominan los sujetos seropositivos, el beneficio claramente supera al riesgo, los estudios de seroprevalencia o la evaluación serológica pre vacunación tendrían diversas limitaciones, aumentarían significativamente los costos de los programas de vacunación, retardando la decisión de la introducción de la vacuna en las áreas con alta carga de enfermedad que se beneficiarían potencialmente con programas de esta índole.

dengue virus, is difficult to implement because of the similarity of clinical signs caused by dengue and by other arboviruses that co-circulate in many endemic areas and the impossibility of identify between previous related flavivirus infections, as well as the exposure to vaccines widely used in these areas, such as yellow fever and Japanese encephalitis.

9. In areas of intermediate or low endemicity, where the risk/benefit balance is not clear, tests must be performed to establish a history of previous infection before the vaccination.
10. It is important to continue with studies that evaluate alternative schedules to define the ideal scheme that may possibly include the need of booster dose.
11. Each country, based on its local epidemiology and the level of risk of dengue for its population, will have to make the best decision regarding the introduction of the vaccine in selected populations
12. We are looking forward to the publication of this data and any new information in order to periodically update recommendations related to vaccination against dengue.

8. La nueva indicación del fabricante estableciendo que la vacunación no debe ser recomendada en aquellos individuos quienes no han sido infectados previamente con el virus dengue, es difícil de implementar en vista de la similitud de las manifestaciones clínicas ocasionadas por el dengue y por otros arbovirus que cocirculan en muchas áreas endémicas y la imposibilidad de distinguir entre infecciones previas por flavivirus relacionados, al igual que exposición a vacunas de amplia utilización en dichas áreas como la de fiebre amarilla y la encefalitis japonesa.

9. En áreas de endemicidad intermedia o baja dónde no está claro el balance riesgo beneficio deberán realizarse pruebas para establecer el antecedente de infección previa antes de la vacunación.
10. Es importante continuar con los estudios que evalúen esquemas alternativos para definir el esquema ideal que posiblemente pueda incluir la necesidad de un refuerzo.
11. Cada país basados en su epidemiología local y el nivel de riesgo de su población ante la enfermedad por dengue, deberá tomar la mejor decisión respecto a la introducción de la vacuna en poblaciones seleccionadas
12. Continuamos atentos a la publicación de estos datos y de cualquier nueva información con el fin de actualizar periódicamente las recomendaciones relacionadas con la vacunación contra dengue.

---

<sup>1]</sup> S. Gaillardou, A. Skipetrova, G.H. Dayan, et al., Safety Overview of a Recombinant Live-Attenuated Tetravalent Dengue Vaccine: Pooled Analysis of Data from 18 Clinical Trials, PLOS Neglected Tropical Diseases, DOI: 10.1370/journal.pntd.0004821, July 14, 2016

<sup>2]</sup> J.L. Arredondo, et al., Long term safety (year 5) of the recombinant life attenuated chimeric yellow fever dengue virus tetravalent dengue vaccine (CYD-TDV) in phase III efficacy trials, ASTMH, Baltimore, Nov 5-9, 2017

<sup>3]</sup> J.L. Arredondo, et al., Long term safety (year 5) of the recombinant life attenuated chimeric yellow fever dengue virus tetravalent dengue vaccine (CYD-TDV) in phase III efficacy trials, SLIPE XVII Congress, Cancun Mexico, Nov 8-11, 2017

---

<sup>1]</sup> S. Gaillardou, A. Skipetrova, G.H. Dayan, et al., Safety Overview of a Recombinant Live-Attenuated Tetravalent Dengue Vaccine: Pooled Analysis of Data from 18 Clinical Trials, PLOS Neglected Tropical Diseases, DOI: 10.1370/journal.pntd.0004821, July 14, 2016

<sup>2]</sup> J.L. Arredondo, et al., Long term safety (year 5) of the recombinant life attenuated chimeric yellow fever dengue virus tetravalent dengue vaccine (CYD-TDV) in phase III efficacy trials, ASTMH, Baltimore, Nov 5-9, 2017

<sup>[3]</sup> J.L Arredondo, et al., Long term safety (year 5) of the recombinant life attenuated chimeric yellow fever dengue virus tetravalent dengue vaccine (CYD-TDV) in phase III efficacy trials, SLIPE XVII Congress, Cancun Mexico, Nov 8-11, 2017