

## Evaluating clinical trial data and guiding future research for rotavirus vaccines

WHO and WHO's Initiative for Vaccine Research, in partnership with PATH's (the Program for Appropriate Technology in Health's) Rotavirus Vaccine Program and the United States Centers for Disease Control and Prevention (CDC) hosted a meeting at CDC in Atlanta, GA, United States, in November 2007.

In November 2005, WHO's Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) first reviewed the clinical trial data on 2 oral live attenuated rotavirus vaccines, Rotarix (GlaxoSmithKline Biologicals) and RotaTeq (Merck & Co., Inc.), licensed by the European Medicines Agency and the United States Food and Drug Administration, respectively.<sup>1</sup> In trials in Europe, Latin America and the United States, both vaccines have demonstrated excellent protective efficacy (85–98%) against severe rotavirus disease. The Global Advisory Committee on Vaccine Safety continually reviews the safety data generated for these vaccines; while it has found prelicensure safety data for these vaccines to be reassuring, it has emphasized the need for ongoing post-licensure safety monitoring.<sup>2</sup> In the United States, where approximately 9.1 million doses of RotaTeq have been distributed as of August 2007, data do not indicate that the vaccine is associated with intussusception. Additionally, several studies of postlicensure vaccine impact and safety for both vaccines are under way in Latin America, and data from these studies will likely become available during the next 1–2 years.

Noting that “live oral vaccines may not be fully effective in protecting the poorest children in developing countries,” SAGE considered that introduction would be appropriate in regions where successful phase III trials have been conducted.<sup>1</sup> Thus, WHO strongly recommends that ro-

## Evaluation de données d'essais cliniques et orientation de la recherche future sur les vaccins antirotavirus

L'OMS et l'Initiative OMS pour la recherche sur les vaccins, en partenariat avec le Programme sur les vaccins antirotavirus du PATH (Programme de technologie appropriée pour la santé) et les *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) des Etats-Unis ont été les hôtes d'une réunion tenue aux CDC à Atlanta (GA, Etats-Unis) en novembre 2007.

En novembre 2005, le Groupe consultatif stratégique d'experts de l'OMS (SAGE) a examiné les données d'essais cliniques portant sur 2 vaccins antirotavirus vivants atténués pour voie orale, le Rotarix (GlaxoSmithKline Biologicals) et le RotaTeq (Merck & Co., Inc.), homologués par l'Agence européenne pour l'Evaluation des Médicaments et la Food and Drug Administration des Etats-Unis, respectivement.<sup>1</sup> Dans les essais effectués en Europe, en Amérique latine et aux Etats-Unis, ces 2 vaccins ont fait la preuve d'une excellente efficacité protectrice (85-98%) contre les rotaviruses graves. Le Comité consultatif mondial de la Sécurité vaccinale examine en permanence les données recueillies sur l'innocuité de ces vaccins; s'il a trouvé rassurantes les données recueillies avant homologation de ces vaccins, il a souligné la nécessité de poursuivre les efforts de pharmacovigilance.<sup>2</sup> Aux Etats-Unis, où en août 2007 près de 9,1 millions de doses de RotaTeq avaient été distribuées, les données n'indiquent pas que ce vaccin soit associé à une invagination. De plus, plusieurs études sur les effets des vaccins après leur mise sur le marché et sur l'innocuité de ces 2 vaccins sont en cours en Amérique latine, dont les données seront probablement disponibles au cours des 1 à 2 ans à venir.

Notant que les «vaccins vivants pour voie orale ne seront peut-être pas pleinement efficaces pour protéger les enfants des familles les plus démunies dans les pays en développement», le SAGE a estimé que leur introduction serait appropriée dans les régions où des essais de phase III auraient été menés avec

**WORLD HEALTH  
ORGANIZATION**  
Geneva

**ORGANISATION MONDIALE  
DE LA SANTÉ**  
Genève

Annual subscription / Abonnement annuel  
Sw. fr. / Fr. s. 334.–

10.2008  
ISSN 0049-8114  
Printed in Switzerland

<sup>1</sup> See No. 37, 2006, pp. 350–353.

<sup>2</sup> See No. 28/29, 2007, pp. 252–259.

<sup>1</sup> Voir N° 37, 2006, pp. 350-353.

<sup>2</sup> Voir N° 28/29, 2007, pp. 252-259.

tavirus vaccine be included in national immunization programmes in countries and regions where data on vaccine efficacy suggest a significant impact on public health and where the appropriate infrastructure and financing mechanisms are available.<sup>3</sup> SAGE also urged that efficacy data from Africa and Asia be generated;<sup>1</sup> efficacy trials of the 2 vaccines are under way among impoverished populations in these areas. However, recommendations for using these vaccines have been applied literally, leading to confusion and leaving some countries in these geographical regions unclear as to why they have not qualified for procurement assistance from the GAVI Alliance. Thus, WHO convened the November 2007 meeting of global, regional and country-level rotavirus experts and immunization opinion leaders to ask them to provide guidance on evaluating and extrapolating clinical trial data on rotavirus vaccines and direction for the research agenda.

To address the need for efficacy data in Africa and Asia, phase III randomized double-blind placebo-controlled clinical efficacy studies are ongoing in 5 countries in Africa and 2 in Asia. Multicentre efficacy trials of both vaccines are ongoing in Africa: Rotarix is being evaluated in Malawi and South Africa; RotaTeq is being evaluated in Ghana, Kenya and Mali. In Asia, a multicentre efficacy trial of RotaTeq is taking place at sites in Bangladesh and Viet Nam. Complete results from all of these trials will be available for review by SAGE and other decision-makers during 2008–2009. The clinical trial sites in Africa and Asia include countries with the highest mortality among children aged <5 years according to WHO mortality strata;<sup>4</sup> they will provide a framework for determining how these vaccines perform in some of the most impoverished regions of the world.

Analyses suggest that rotavirus vaccines with moderate efficacy potentially could be cost effective.<sup>5</sup> More importantly, because most of the deaths resulting from rotavirus infection occur in Africa and Asia, using vaccines that have lesser efficacy in the developing world when compared with the industrialized world would still bring about substantial public health benefits. Many factors may contribute to the reduced efficacy of live oral rotavirus vaccines in populations in developing countries. These factors include: (i) the substantial differences in the epidemiology of rotavirus disease between the industrialized world and developing countries (for instance rotavirus infects children at a younger age in developing countries); (ii) conditions in children in developing countries that may interfere with vaccine uptake, including competing infections with other enteric pathogens, high levels of maternal antibodies and antirotavirus antibodies in breast milk in mothers in developing countries, concomitant administration of oral poliovirus vaccine that also replicates in the gut; or (iii)

succès.<sup>1</sup> Ainsi, l'OMS recommande vivement d'ajouter le vaccin antirotavirus dans les programmes nationaux de vaccination des pays et régions dans lesquels les données relatives à son efficacité laissent à penser qu'il aura un effet important sur la santé publique et où l'infrastructure et les mécanismes de financement voulus sont disponibles.<sup>3</sup> Le SAGE a également insisté pour que l'on obtienne des données relatives à son efficacité en Afrique et en Asie;<sup>1</sup> des essais d'efficacité de ces 2 vaccins sont en cours dans les populations pauvres de ces régions. Cependant, les recommandations relatives à l'utilisation de ces vaccins ont été appliquées littéralement, ce qui a conduit à la confusion et a laissé certains des pays de ces régions géographiques perplexes quant aux raisons pour lesquelles ils n'ont pas bénéficié de l'aide de l'Alliance GAVI pour l'achat des vaccins. Ainsi, en novembre 2007, l'OMS a réuni des experts mondiaux, régionaux et nationaux des rotavirus et des guides d'opinion en matière de vaccination afin de leur demander de fournir des indications concernant l'évaluation et l'extrapolation des données des essais cliniques sur les vaccins antirotavirus et des éléments d'orientation pour le programme de recherche.

Pour répondre à la nécessité de disposer de données concernant l'efficacité de ces vaccins en Afrique et en Asie, des études d'efficacité clinique de phase III randomisées, en double aveugle, contre placebo, sont en cours dans 5 pays d'Afrique et 2 d'Asie. Des essais d'efficacité multicentriques portant sur ces 2 vaccins sont en cours en Afrique: le Rotarix est évalué au Malawi et en Afrique du Sud; le RotaTeq au Ghana, au Kenya et au Mali. En Asie, un essai d'efficacité multicentrique du RotaTeq est en cours dans des sites du Bangladesh et du Viet Nam. Les résultats complets de tous ces essais seront disponibles pour examen par le SAGE et autres décideurs en 2008–2009. Les sites des essais cliniques en Afrique et en Asie comprennent des pays où la mortalité chez les enfants de <5 ans est la plus élevée selon les strates de mortalité de l'OMS;<sup>4</sup> ils serviront de cadre de travail pour déterminer comment ces vaccins se comportent dans certaines des régions les plus défavorisées du monde.

Les analyses laissent à penser que les vaccins antirotavirus ayant une efficacité modérée pourraient avoir un bon rapport coût/efficacité.<sup>5</sup> Plus important encore, du fait que la plupart des décès résultant des infections à rotavirus se produisent en Afrique et en Asie, le fait d'utiliser des vaccins qui ont une efficacité moindre dans le monde en développement, par comparaison avec le monde industrialisé, entraînerait tout de même d'importants bénéfices sur le plan de la santé publique. De nombreux facteurs peuvent jouer un rôle dans l'efficacité réduite des vaccins antirotavirus vivants oraux dans des populations des pays en développement. Ce sont notamment: i) des différences importantes dans l'épidémiologie des infections à rotavirus entre le monde industrialisé et les pays en développement (par exemple le rotavirus infecte les enfants à un âge plus précoce dans les pays en développement); ii) les affections rencontrées chez l'enfant dans les pays en développement, qui peuvent interférer avec la prise du vaccin, notamment les infections concurrentes par d'autres germes pathogènes entériques, les concentrations élevées d'anticorps maternels et d'anticorps antirotavirus dans le lait maternel des femmes des pays en

<sup>3</sup> See No. 32, 2007, pp. 285–295.

<sup>4</sup> *List of Member States by WHO region and mortality stratum*. 2003, Geneva, WHO, 2003 ([http://www.who.int/whr/2003/en/member\\_states\\_182-184\\_en.pdf](http://www.who.int/whr/2003/en/member_states_182-184_en.pdf); accessed October 2008).

<sup>5</sup> *Accelerating the introduction of rotavirus vaccines into GAVI-eligible countries: investment case for GAVI Secretariat*. Seattle, WA, United States, PATH-RVP, WHO, CDC, 2006.

<sup>3</sup> Voir N° 32, 2007, pp. 285–295.

<sup>4</sup> *Liste des Etats Membres par Région OMS et strates de mortalité*. Genève, OMS, 2003 ([http://www.who.int/whr/2003/en/member\\_states\\_182-184\\_en.pdf](http://www.who.int/whr/2003/en/member_states_182-184_en.pdf), consulté en octobre 2008).

<sup>5</sup> *Accelerating the introduction of rotavirus vaccines into GAVI-eligible countries: investment case for GAVI Secretariat*. Seattle, WA, United States, PATH-RVP, OMS, CDC, 2006.

factors that impair the host's immune response (for example, malnutrition, interfering microbes, or other infections such as HIV, malaria or tuberculosis). While it has been acknowledged that these factors are unlikely to be pragmatically addressed in the programmatic use of rotavirus vaccines, understanding their impact may be important in evaluating how to enhance vaccine uptake in the event that efficacy is found to be suboptimal in the ongoing trials.

The general consensus from the meeting was that an absolute point estimate of efficacy below which a vaccine is deemed to have failed is not appropriate. It was also emphasized that the recommendations of SAGE and WHO should be broad because overly specific recommendations take the decisions out of the hands of country-level decision-makers. Thus the question arose of how data from clinical trials for both rotavirus vaccines could be extrapolated to countries not included in these trials. One such criterion might be WHO's mortality strata, which categorize countries by various mortality criteria including rates of mortality among children aged <5 years and mortality among infants as well as levels of adult HIV seroprevalence, which were felt to be potentially more predictive of how oral vaccines might perform in a country than the country's geographical location. The efficacy trials in Africa and Asia are being conducted in countries that fall into the WHO strata of countries that have the highest mortality among children aged <5 years; it was proposed that to allow SAGE to evaluate the data from these trials and to make recommendations about these vaccines, it might be more appropriate to use these strata to categorize countries than to use a geographical categorization. It was also agreed that, in addition to WHO mortality strata, gathering and comparing epidemiological data on rotavirus disease would provide additional criteria for the extrapolation of efficacy data on rotavirus vaccines in Africa and Asia. However, not all of these data would be needed prior to SAGE making a recommendation, and postlicensure effectiveness studies will be additional important sources of information on benefits to public health.

In addition to considering how to evaluate currently licensed rotavirus vaccines, the meeting also deliberated about the research agenda that would be appropriate for candidate vaccines under development. Candidate rotavirus vaccines include the human-bovine reassortant (UK strain) rotavirus vaccine, the neonatal candidate vaccine 116E, the neonatal candidate vaccine RV3, and future "non-living" candidate vaccine approaches, such as inactivated vaccines or subunit vaccines. Neonatal vaccines might provide earlier protection and reduce the risks associated with intussusception; non-living vaccines might avoid this concern altogether and may provide an answer if live attenuated vaccines have suboptimal efficacy in developing countries. In accordance with WHO's recommendations for current trials, new rotavirus vaccines should be tested for clinical efficacy against severe disease based on a consistently applied standardized severity score that would be comparable across studies,

développement, l'administration concomitante du vaccin buvable préparé à partir de poliovirus, qui se réplique également dans l'intestin; ou iii) des facteurs qui altèrent la réponse immunitaire de l'hôte (par exemple la malnutrition, des microbes interférents ou d'autres infections tels l'infection à VIH, le paludisme ou la tuberculose). S'il a été admis qu'il est peu probable que ces facteurs soient pris en compte de façon pragmatique dans l'utilisation programmatique des vaccins antirotavirus, il peut être important de comprendre leurs effets lorsqu'on évalue la façon dont on pourrait renforcer la prise du vaccin si l'on trouvait une efficacité sous-optimale dans les essais en cours.

Le consensus général dégagé lors de cette réunion a été qu'il ne convient pas d'utiliser une estimation ponctuelle absolue de l'efficacité au-dessous de laquelle on considère qu'un vaccin n'a pas été efficace. Il a également été souligné que les recommandations du SAGE et de l'OMS devraient être générales car des recommandations trop spécifiques privent les décideurs nationaux de la prise de décision. Ainsi la question s'est posée de savoir comment les données des essais cliniques relatives aux 2 vaccins antirotavirus pouvaient être extrapolées aux pays dans lesquels ces essais n'avaient pas été effectués. Un des critères à retenir pourrait être les strates de mortalité de l'OMS, qui établissent des catégories de pays en fonction de divers critères de mortalité, notamment des taux de mortalité chez les enfants de <5 ans et de la mortalité chez les nourrissons, ainsi que des taux de séroprévalence du VIH chez l'adulte, dont on estime qu'ils sont potentiellement de meilleurs éléments prédictifs de la façon dont les vaccins oraux pourraient «prendre» dans un pays que la simple localisation géographique de ce pays. En Afrique et en Asie, les essais d'efficacité sont effectués dans des pays qui se situent dans la strate OMS des pays ayant la plus forte mortalité chez les enfants de <5 ans; il a été proposé que pour permettre au SAGE d'évaluer les données des essais et de formuler des recommandations sur ces vaccins, il serait peut-être plus approprié d'utiliser ces strates pour classer les pays plutôt que d'utiliser un classement géographique. Il a également été convenu qu'en plus des strates de mortalité de l'OMS, la compilation et la comparaison des données épidémiologiques sur les maladies à rotavirus fourniraient des critères supplémentaires permettant l'extrapolation des données d'efficacité des vaccins en Afrique et en Asie. Toutefois, toutes ces données ne sont pas nécessaires pour que le SAGE formule une recommandation, et les études d'efficacité après commercialisation constitueront une source supplémentaire importante d'informations sur les bienfaits des vaccins pour la santé publique.

Les participants à la réunion, outre la question de la façon d'évaluer les vaccins antirotavirus actuellement homologués, ont également débattu du programme de recherche qui serait approprié pour les vaccins candidats actuellement à l'étude. Ces vaccins antirotavirus candidats comprennent le vaccin antirotavirus réassorti humain-bovin (souche UK), le vaccin candidat néonatal 116E, le vaccin candidat néonatal RV3, et les futures pistes concernant des vaccins candidats «non vivants», tels les vaccins inactivés ou les vaccins sous-unités. Les vaccins néonataux pourraient conférer une protection plus précoce et réduire les risques associés à l'intussusception; les vaccins non vivants permettraient d'écartier complètement cette préoccupation et pourraient fournir une réponse si les vaccins vivants atténués ont une efficacité sous-optimale dans les pays en développement. Conformément aux recommandations de l'OMS concernant les essais en cours, l'efficacité clinique des nouveaux vaccins antirotavirus devra être testée contre les pathologies graves en se basant sur un score de gravité normalisé appliqué systématiquement qui serait comparable d'une étude à l'autre, même si l'on peut également envisa-

---

although postlicensure studies that measure reductions in mortality could also be considered. Demonstration of serotype cross-protection was considered to be a relatively low priority for clinical trials, given experience with approved vaccines. Finally, new rotavirus vaccines in development should undergo a rigorous regulatory review process. ■

ger des études après commercialisation qui mesurent les réductions de la mortalité. La mise en évidence d'une protection croisée entre sérotypes a été considérée comme relativement peu prioritaire pour les essais cliniques, étant donné l'expérience que l'on a des vaccins homologués. Enfin, les nouveaux vaccins anti-rotavirus à l'étude devront être soumis à un processus d'examen réglementaire rigoureux. ■