

Recommandation vaccinale contre la dengue

Révision de la stratégie vaccinale – place du vaccin Qdenga

Document de travail - 13 septembre 2023

Date de la saisine : 3 avril 2023

Demandeur : DGS

Service(s) : SESPEV

Personne(s) chargée(s) du projet : Sindy RIOS YEPES, Lisa DILANGE, Andrea LASSERRE, Patricia MINAYA FLORES

1. Présentation et périmètre

1.1. Demande

En janvier 2019, une stratégie de vaccination contre la dengue a été définie pour le vaccin Dengvaxia (CYD-TDV) sur l'île de La Réunion (1). Cette stratégie a été étendue à Mayotte et aux territoires français d'Amérique en mars de la même année (2).

Suite à l'avis favorable du Comité des médicaments à usage humain (CHMP) et à l'autorisation de mise sur le marché du vaccin contre la dengue Qdenga (Takeda) par la Commission Européenne, le 5 décembre 2022 (3), la Direction générale de la santé (DGS) a saisi la Haute Autorité de santé (HAS) le 3 avril 2023 pour qu'elle révise sa stratégie relative à la vaccination contre la dengue en incluant l'évaluation du nouveau vaccin Qdenga. La DGS souhaite que l'évaluation du vaccin Qdenga soit effectuée en fonction de l'âge, du statut immunitaire et des pathologies sous-jacentes et que les recommandations couvrent, si pertinentes, les territoires de la métropole et chacun des départements d'outre-mer.

1.2. Contexte

1.2.1. La dengue

La dengue (4-6) est une maladie virale transmise par des arthropodes. Les moustiques de la famille *Culicidae* sont les principaux vecteurs de la dengue, notamment *Aedes aegypti* (dans les régions tropicales et subtropicales) et *Aedes albopictus* (dans les régions tempérées). Ces deux espèces de moustique se développent majoritairement en milieu urbain et périurbain, les sites de ponte étant

essentiellement des gîtes avec présence d'eau stagnante. Seules les femelles participent à la transmission du virus de la dengue, piquant uniquement le jour. Les moustiques du genre *Aedes* peuvent également transmettre d'autres flavivirus responsables d'autres maladies comme le Chikungunya, le Zika et la fièvre jaune.

Le virus de la dengue est un virus à ARN de la famille des *Flaviviridae* (du genre flavivirus). Il existe quatre sérotypes différents de ce virus (DENV 1, 2, 3 et 4) qui présentent des différences sérologiques et génétiques, même s'ils ont plusieurs antigènes structuraux en commun. L'infection à un sérotype induit habituellement une immunité à vie à ce sérotype, mais seulement une protection croisée temporaire à l'encontre des autres sérotypes. Par ailleurs, une infection ultérieure avec un autre sérotype de la dengue augmente le risque de complication grave. Les présentations cliniques de l'infection par le virus de la dengue sont variées, allant de la forme asymptomatique (80 % des cas) à la dengue sévère pouvant engager le pronostic vital (5). Les symptômes apparaissent après 3 à 14 jours d'incubation et associent une fièvre avec des céphalées, des douleurs rétro-orbitaires, des myalgies, et des arthralgies. Il peut exister d'autres symptômes, tels que les nausées, les vomissements, des adénopathies et une éruption cutanée. Dans une faible proportion de cas (6) (de moins de 5 %), une forme sévère de dengue peut survenir et engager le pronostic vital (7). Elle se caractérise, entre autres, par des fuites plasmatiques (pouvant entraîner un état de choc), des saignements, et/ou des atteintes d'organes sévères.

À ce jour, aucun traitement antiviral spécifique contre la dengue n'est disponible.

Cependant, une prise en charge adaptée permet de ramener le taux de létalité de la dengue sévère à moins de 0,5 %.

La confirmation biologique de la dengue (8) peut être effectuée par plusieurs méthodes :

- Dans les 5 premiers jours après le début des signes : RT-PCR ou détection de l'antigène NS1.
- Entre 5 et 7 jours après le début des signes : RT-PCR et sérologie.
- Plus de 7 jours après le début des signes : sérologie (IgM et IgG). Un 2nd prélèvement peut être réalisé au plus tôt 10 jours après le premier, s'il est positif aux IgM.

1.2.1.1. Épidémiologie de la dengue

La dengue est une maladie particulièrement fréquente dans les régions tropicales et subtropicales, et est endémique dans plus de 100 pays (5, 9). Les cas signalés à l'OMS (5) sont passés de 505 500 en 2000, à 5,2 millions en 2019. La majorité des cas sont asymptomatiques ou légers et autogérés, raison pour laquelle le nombre de cas de dengue sont sous-déclarés. Une estimation du nombre d'infections par la dengue publiée par l'OMS, indique qu'il y aurait 390 millions d'infections par an, dont 96 millions se manifestant cliniquement (5). Plus largement, 3,9 milliards de personnes seraient à risque d'infection par le virus de la dengue dans le monde (10).

Dans une revue systématique avec méta-analyse reprenant l'épidémiologie globale des flambées épidémiques de dengue, entre 1990 et 2015 (11), les sérotypes les plus fréquents étaient le DENV-2 (20,7 %) et le DENV-1 (16,7 %). La proportion de DENV-3 et DENV-4 variait entre 4 % et 11 %. Il est à noter que dans 47,7 % des flambées épidémiques, une co-circulation de sérotypes a été constatée ; la situation la plus fréquente est une co-circulation des quatre sérotypes (14,4 %). Le taux de mortalité était plus important lors des épidémies où DENV-2 était le virus dominant atteignant 2 % dans ces cas-là.

En France (6), la dengue fait partie des maladies à déclaration obligatoire. Elle n'est qu'endémique dans les DROM-COM¹ (cf. Tableau 1), mais des cas autochtones sont décrits en France métropolitaine, avec un nombre croissant chaque année. En 2022, 65 cas autochtones ont ainsi été recensés, contre au total 48 au cours de la décennie précédente. De plus, au 1er janvier 2023, 71 départements étaient considérés comme colonisés par *Aedes albopictus* contre 34 en 2016.

En métropole (12), un système de surveillance renforcée des arboviroses est mis en place, de mai à novembre, dans les départements colonisés par *Aedes albopictus* depuis 2006 (13).

Les Antilles françaises sont surveillées par le dispositif Psage (Programme de surveillance, d'alerte et de gestion des épidémies) qui est chargé de graduer la réponse à apporter en fonction du risque épidémique (14). À La Réunion, un système similaire est déployé, mais s'appuyant sur le dispositif Orsec Dengue (Organisation de la réponse de sécurité civile basée sur le réseau sentinelle et sur le réseau des laboratoires) (15, 16).

Les phases de la situation épidémiologique présentées dans le tableau 1 sont expliquées dans l'Annexe 1.

Tableau 1 : Situation épidémiologique dans les DROM-COM et en métropole.

	Situation épidémiologique	Sérotypes circulants	Séroprévalence
DROM-COM (points épidémiologiques au 27 avril 2023)			
Guyane	-2023 (17) : En phase 1, 15 cas de dengue confirmés (dont 5 autochtones), une hospitalisation et aucun décès. Un foyer identifié à Kourou, confirmant la circulation active du virus (Savanes). -2022 : Phase 3, nombre hebdomadaire estimé de cas cliniquement évocateur faible. -2020-2021 : Phase 4 avec 10 891 cas cliniquement évocateurs et un taux d'incidence de 3,8 % (18).	-2023 : 10 cas confirmés de DENV-3. -2020-2021 : DENV-1 (91 %), DENV-2 (8 %), DENV-3 (<1 %) (18).	2017 : 73,1 % ² .
Guadeloupe	-2023 (19) : 41 cas confirmés depuis le début de l'année avec identification de trois foyers épidémiques dans la commune de Saint-François. En phase 2 (niveau 1). -2019 : taux d'incidence de 6,3 % (18).	-2019 et 2023 : DENV-2 majoritaire.	2011 : 96 % (2).
Martinique	-2023 (19) : 37 cas confirmés depuis le début de l'année. En phase 2 (niveau 1). Un foyer actif identifié en février 2023 (20) -2019 : flambée épidémique en novembre d'une durée de 67 semaines avec un taux d'incidence de 9,2 % (18).	-2023 : DENV-2 majoritaire. -2019 : DENV-3 prédominant (circulation moindre de DENV-1 et 2).	2011 : 90 % (2).
Saint-Martin	-2023 (19) : situation épidémique calme. Phase 1 (un cas confirmé provenant de Martinique). -2020 : démarrage épidémique d'une durée de 60 semaines avec un taux d'incidence de 7,8 % (18).	-2020-2021 : sérotype prédominant DENV-1.	Aucune donnée connue de séroprévalence.

¹ départements et régions d'outre-mer et collectivités d'outre-mer

² Selon l'enquête EPIARBO menée par l'Institut Pasteur de Guyane. Entretien avec les responsables du territoire en 2022 par l'équipe de la HAS.

	Situation épidémiologique	Sérotypes circulants	Séroprévalence
Saint-Barthélemy	-2023 (19) : situation épidémique calme, classée phase 1 (un cas confirmé). -2020 : démarrage épidémique avec taux d'incidence de 14,3 % (18).	-2020 : sérotype DENV-1 majoritaire.	Aucune donnée connue de séroprévalence.
La Réunion	-2023 (21) : 87 cas confirmés, 28 passages aux urgences, un cas d'hospitalisation. -2022 (22) : la situation épidémiologique ne ressemble pas à celle observée les années précédentes, avec, en début d'année, 1 204 cas de dengue, soit dix fois moins qu'en 2021 à cette même période (29 577 cas). -2021 (22) : 4 077 passages aux urgences, 21 décès et 1 185 hospitalisations.	-2021 à 2022 : DENV-1 exclusive -2020 : DENV-1 majoritaire (84 %). -2019 : prédominance de DENV-2 (87 %), apparition de DENV-1 (13 %).	Aucune donnée connue de séroprévalence.
Mayotte	-Pas de données pour les années 2021, 2022, 2023 -Aucun cas autochtone depuis la fin de l'année 2020 (23). -2019-2020 : plus forte épidémie de dengue avec plus de 4 000 cas confirmés biologiquement, 440 hospitalisations et 21 décès dont 7 dus à la dengue.	-2019-2020 : sérotype DENV-1 majoritaire.	2018 - 2019 : 36 % ³ .

Les changements climatiques actuels conduisent à des conditions favorables à l'implantation et à la transmission locale d'*Aedes* en métropole (24, 25). D'autres facteurs y participent, tels que l'augmentation de l'urbanisation, la déforestation, les voyages, les migrations et le commerce international.

1.2.2. Vaccins disponibles contre la dengue

1.2.2.1. Dengvaxia

Dengvaxia (Sanofi Pasteur) est un vaccin vivant atténué composé de quatre sérotypes (obtenus par recombinaison génétique entre le virus de la fièvre jaune et les sérotypes sauvages du virus de la dengue) administré selon un schéma de trois doses espacées de 6 mois (26).

– Place du vaccin à l'étranger :

Ce vaccin (5) a été homologué en décembre 2015, et approuvé par les autorités de réglementation d'une vingtaine de pays d'Asie et d'Amérique latine. En 2015, les résultats de la troisième année de suivi de l'essai CYD14 du Dengvaxia mené en Asie ont montré que le risque d'hospitalisation était plus élevé dans le groupe vacciné comparé au groupe non vacciné (RR : 7,45 [1,15 ; 313,80]). Suite à ces résultats, le *WHO Global Advisory Committee on Vaccine Safety* (GACVS) a demandé au laboratoire de fournir des analyses complémentaires pouvant expliquer le surrisque observé et le groupe consultatif d'experts sur la vaccination (SAGE) a recommandé d'utiliser Dengvaxia seulement dans des contextes géographiques à forte endémicité, c'est-à-dire avec une séroprévalence de plus de 70 % (27).

Entre temps, les Philippines et le Brésil (28)⁴ (29) ont intégré ce vaccin dans leur programme de santé publique en 2016⁵. Les données de surveillance post-commercialisation de la vaccination aux

³ Enquête Unono Wa Maore. Entretien avec les responsables de SpF de la région 11/05/2022.

⁴ D'abord Mexique, Brésil et Philippines (2015, site de Sanofi). Dengvaxia®, premier vaccin contre la dengue enregistré au Brésil – Sanofi. Le vaccin contre la dengue de Sanofi Pasteur enregistré aux Philippines - Sanofi Sanofi : Dengvaxia®, le premier vaccin au monde pour la prévention de la dengue, enregistré au Mexique - Sanofi

⁵ Actuellement, au Brésil, la vaccination avec Dengvaxia est recommandée uniquement chez des sujets ayant un antécédent d'infection confirmé

Philippines ont confirmé un risque accru d'hospitalisation chez des personnes vaccinées qui étaient séronégatives au moment de la vaccination (30), ce qui a conduit en 2017 à suspendre l'utilisation de ce vaccin et à réévaluer sa sécurité et son efficacité en fonction du statut sérologique.

Il a été alors constaté que **les participants séronégatifs vaccinés présentaient un risque deux fois plus élevé de dengue sévère et d'hospitalisation que les participants non vaccinés**. Ces dernières données suggèrent qu'au cours d'un suivi de cinq ans, 5 cas supplémentaires d'hospitalisation à cause de la dengue ou 2 cas supplémentaires de dengue grave pour 1 000 vaccinés (de 2 à 16 ans) sans infection antérieure à la dengue pourraient se produire après la vaccination, comparativement aux personnes séronégatives non vaccinées (27, 31).

Le 12 décembre 2018, Dengvaxia a obtenu une AMM européenne pour les personnes âgées de 9 à 45 ans **ayant un antécédent d'infection par le virus de la dengue confirmé biologiquement** (26).

En mai 2019, la FDA (32) a approuvé l'utilisation de Dengvaxia chez les personnes ayant un antécédent de dengue confirmé biologiquement de 9 à 16 ans vivant dans des régions endémiques des États-Unis.

Le 9 décembre 2021, la Commission Européenne a autorisé une extension d'indication de l'AMM aux enfants âgées de 6 à 8 ans, toujours sous couvert d'une infection antérieure (33).

– Place du vaccin Dengvaxia dans la stratégie vaccinale contre la dengue en France

En 2019 (1, 2), la HAS n'a pas recommandé l'utilisation de Dengvaxia sur l'île de la Réunion et à Mayotte. Cependant, la vaccination peut être proposée dans les territoires français d'Amérique (2) (Antilles et Guyane) et seulement pour les personnes âgées de 9 à 45 ans ayant la preuve d'une infection antérieure. Ces recommandations n'ont pas été modifiées par le nouvel avis de la HAS datant du 30 juin 2022 (18).

En ce qui concerne la détermination du statut vis-à-vis de la dengue (présence ou non d'une infection antérieure), le CNR arboviroses a confirmé en avril 2022, que les incertitudes sur la performance des tests sérologiques rapides et les tests ELISA disponibles pour confirmer une infection précédente par le virus de la dengue ne permettent pas d'envisager la mise en œuvre d'une stratégie de dépistage pré-vaccinal efficace. L'interprétation des tests sérologiques est problématique du fait de la faible spécificité et sensibilité des tests (18).

Il est important de noter la **réactivité croisée des tests diagnostiques** pour d'autres flavivirus (notamment Zika, le virus West Nile, ainsi que les virus de l'encéphalite à tiques, de l'encéphalite japonaise ou de la fièvre jaune). En d'autres termes, une personne déjà infectée par un autre flavivirus non lié à la dengue peut avoir un test positif. La circulation d'autres flavivirus dans les départements d'outre-mer peut entraîner de faux positifs dans les territoires.

1.2.2.2. Le vaccin Qdenga

Le vaccin Qdenga (34) a reçu un avis favorable du CHMP (*Committee for Medicinal Products for Human Use*) de l'EMA le 13 octobre 2022 avec une AMM octroyée le 5 décembre de la même année (3). Il s'agit d'un vaccin tétravalent vivant atténué chimérique recombinant, constitué de 4 virus recombinants construits sur la base du virus dengue 2 et exprimant les protéines de surface des 4 virus de la dengue (DEN 1 à DEN 4). **Il est indiqué pour les personnes à partir de 4 ans, quel que soit leur statut sérologique, avec un schéma d'administration de deux doses (de 0,5 mL) sous-cutanées à trois mois d'intervalle**. Les autres pays ayant approuvé ce vaccin sont l'Indonésie⁶ en août 2022, le Brésil (35) en mars 2023 et l'Argentine (36) en avril 2023.

⁶ Badan Pengawas Obat dan Makanan - Republik Indonesia (pom.go.id)

Le 26 janvier 2023, la MHRA (37) (*Medicines and Healthcare products Regulatory Agency*) au Royaume-Uni a approuvé Qdenga pour les personnes âgées de plus de 4 ans, mais les recommandations du JCVI (*Joint Committee on Vaccination and Immunisation*) sont toujours en attente. Le laboratoire a également soumis son dossier afin de recevoir une autorisation dans plusieurs autres pays (par exemple : la Colombie⁷ et Singapour (38)).

1.3. État des lieux bibliographique préliminaire

Une première analyse de la littérature, non systématique et non exhaustive, a permis d'identifier depuis 2009 :

- **Un programme de développement du vaccin Qdenga :**
 - Quatre essais cliniques randomisés contrôlés contre placebo de phase III (dont un essai en cours de déroulement) évaluant l'efficacité vaccinale (EV) et la sécurité du vaccin chez des enfants et des adolescents immunocompétents : **deux études évaluant l'EV contre le taux d'hospitalisation** (39), dont un essai visant à évaluer la durée de protection trois ans après la vaccination, ainsi que la tolérance chez des enfants et des adolescents de 4 à 16 ans (40) ; **et deux essais cliniques évaluant l'efficacité contre le taux d'hospitalisation, ainsi qu'en fonction du statut sérologique antérieur** (41, 42) (dont un évaluant l'EV contre la dengue sévère selon le sérotype du virus de la dengue). **Ces quatre essais ont été menés dans des pays endémiques.**

- **Quatre essais cliniques randomisés, en double aveugle contrôlés contre placebo de phase III évaluant l'immunogénicité et la sécurité du vaccin Qdenga :**
 - Un essai mené chez **des adolescents de 12 à 17 ans séronégatifs** habitant dans une zone non endémique (43) ;
 - Une étude visant à **évaluer la co-administration du vaccin Qdenga** et un vaccin inactivé contre l'hépatite A chez des adultes immunocompétents de 18 à 60 ans (44) ;
 - Un essai visant à évaluer **la co-administration du vaccin Qdenga et d'un vaccin contre la fièvre jaune** chez des adultes de 18 à 60 ans (45) ;
 - Un essai clinique en cours visant à évaluer la **co-administration du vaccin contre la dengue et d'un vaccin HPV chez des adolescentes de 9 à 15 ans**⁸.

- **Quatre essais cliniques randomisés contrôlés contre placebo de phase II** visant à évaluer l'immunogénicité, ainsi que la sécurité du vaccin Qdenga :
 - Une étude multicentrique chez des enfants et des adultes immunocompétents (de 2 à 45 ans) dans des régions endémiques (46) ;
 - Un essai visant à **évaluer l'immunogénicité après un schéma de deux doses et une dose de rappel**, un an après l'administration de la première dose **chez des participants de 2 à 17 ans** (47) ;
 - Un essai visant à évaluer **la durée de protection du vaccin 36 mois après l'administration du vaccin** (48) ; et

⁷ Vacuna contra el dengue, con más del 80% de efectividad, será evaluada por el Invima - Infobae

⁸ Immunogenicity and Safety of Dengue Tetravalent Vaccine (TDV) and Recombinant 9-valent Human Papillomavirus Vaccine (9vHPV) in Participants Aged ≥9 to <15 Years. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04313244>

- une étude montrant des **résultats préliminaires de la vaccination d'un schéma à une dose par rapport à un schéma de deux doses** (49).
- **Une étude de la réponse de type anticorps neutralisants après administration du vaccin Qdenga chez des participants de 4 à 60 ans des essais cliniques de phase II et III** (50).
- Un essai clinique randomisé, contrôlé contre placebo de phase I ayant évalué l'immunogénicité et la sécurité du vaccin Qdenga chez des adultes sans antécédent d'infection antérieure par le virus de la dengue (51).
- **Une revue non systématique sur la sécurité du vaccin Qdenga** (52), **et une analyse poolée de cinq essais randomisés évaluant la tolérance du vaccin** (53).

- Une faible quantité de données comparant les deux vaccins (Qdenga par rapport à Dengvaxia) : Une revue systématique sur la prévention de la dengue sévère chez les enfants (54).

- **Des études médico-économiques visant à estimer le rapport coût/efficacité, le rapport coût/utilité et l'impact de la mise en place d'une stratégie vaccinale contre la dengue (avec Dengvaxia ou avec un vaccin hypothétique) :**
 - Deux revues systématiques sur la vaccination contre la dengue dans des pays endémiques (55, 56).
 - **Sept études ont évalué le rapport coût/efficacité du déploiement d'une stratégie vaccinale contre la dengue. Les analyses n'ont été effectuées que dans des pays endémiques :**
 - Deux publications ont été fondées sur des modélisations mathématiques, dont une publication présentant un modèle déterministe, ainsi qu'une évaluation coût-efficacité d'une stratégie vaccinale contre la dengue (57, 58) ;
 - Deux évaluations fondées sur un modèle de transmission dynamique, y compris des stratégies de prévention et de contrôle de la transmission du chikungunya (59, 60) ;
 - Une publication évaluant le rapport coût/efficacité et l'impact du point de vue sociétal de la mise en place d'une stratégie vaccinale contre la dengue (61) fondée sur un modèle de transmission dynamique de l'infection ;
 - Une étude portant sur l'impact budgétaire, ainsi que sur le rapport coût/efficacité d'une vaccination contre la dengue (62).
 - Un modèle de Markov a évalué le rapport coût/utilité d'une stratégie vaccinale du point de vue sociétal dans un pays présentant un risque de transmission hétérogène de l'infection (63).
 - A noter qu'aucune étude n'a été effectuée dans des pays non endémiques.

- **Des études explorant les facteurs d'acceptabilité, ainsi que la disposition à payer, toutes dans des pays endémiques :**
 - Une revue narrative décrivant les facteurs d'acceptabilité et la disposition à payer en ce qui concerne la vaccination contre la dengue (64).
 - Trois enquêtes d'évaluation contingentes (65-67) afin de connaître l'acceptation, et la disposition à payer relative à la vaccination contre la dengue.

- Des études transversales décrivant les déterminants associés à la disposition à payer chez des soignants des services pédiatriques (68), chez des patients hospitalisés à cause d'un épisode de dengue (69) et chez la population générale (70).
- **Concernant l'acceptabilité de la vaccination contre la dengue chez la population générale et chez les professionnels de santé :**
 - Trois enquêtes populationnelles sur les déterminants ou les facteurs associés à l'acceptabilité d'une stratégie vaccinale contre la dengue (71-73).
 - Une étude des facteurs qui influencent l'acceptation d'une vaccination contre la dengue en fonction du niveau socio-économique et des connaissances sur la maladie (74).

1.4. Délimitation du thème / questions à traiter

1.5. Enjeux

Les principaux enjeux de santé publique de cette recommandation vaccinale contre la dengue, identifiés en France sont :

- Prévenir les cas de dengue symptomatiques dans les régions endémiques et dans les régions à risque en Métropole.
- Réduire le taux d'hospitalisations dues aux cas graves de dengue.
- Diminuer la mortalité due aux formes graves de la maladie par le biais de la prévention avec la vaccination contre la dengue.
- Assurer une vaccination sûre, en particulier sur les risques de formes compliquées observées chez les sujets séronégatifs ou sans antécédent d'infection antérieure avec des précédents vaccins.

1.6. Cibles

La recommandation vaccinale sera adressée aux pouvoirs publics.

1.7. Objectifs

La mise à disposition en France du vaccin Qdenga, vaccin vivant atténué tétravalent, conduit à réévaluer la stratégie de vaccination contre la dengue en France. À l'issue de la réévaluation, la HAS élaborera de nouvelles recommandations vaccinales.

1.8. Délimitation du thème / questions à traiter

Les principales questions d'évaluation sont les suivantes :

Concernant le vaccin Qdenga :

- Y a-t-il un risque accru de dengue grave ou d'hospitalisation chez les sujets séronégatifs (ou sans antécédents d'infection antérieure) après l'administration du vaccin Qdenga ?
- Le vaccin Qdenga peut-il être utilisé en prévention de la dengue et de ses complications chez des adultes entre 18 ans et plus sans et avec comorbidités (évaluation de l'immunogénicité, efficacité clinique, sécurité) ?
- L'efficacité clinique du vaccin sur les formes symptomatiques et les hospitalisations varie-t-elle en fonction de l'âge, du sérotype du virus de la dengue auquel la personne est exposée et du statut sérologique d'une infection antérieure à la dengue (en termes d'immunogénicité et d'efficacité clinique) ?

- La sécurité du vaccin, en particulier sur le risque de formes compliquées, est-elle suffisamment établie et varie-t-elle en fonction de l'âge, du statut sérologique, d'une infection antérieure à la dengue et du nombre d'injections reçues (1 ou 2) ?
- Quelles sont les données disponibles relatives à la durée de protection conférée par le vaccin Qdenga ? Y a-t-il des données disponibles sur le besoin d'un rappel, si oui, à quel intervalle ?
- Quelles sont les données relatives à la co-administration de Qdenga avec d'autres vaccins en termes d'immunogénicité et de sécurité ?

Acceptabilité :

- Quelles sont les données d'acceptabilité parmi la population générale (chez les adultes, chez les parents), parmi les professionnels de santé ?
- Quelles sont les données sur l'acceptabilité de la vaccination contre la dengue en France métropolitaine et dans les départements d'outre-mer, ainsi qu'à l'étranger ?

Pour répondre à ces questions, la synthèse des preuves sera déclinée selon les PICO (Population, Intervention, Comparaison, Outcomes) suivants :

Tableau 2 : Critères PICO d'analyse de la littérature proposés pour répondre aux principales questions sur la vaccination contre la dengue avec Qdenga dans les territoires endémiques.

Patient	Intervention	Comparateurs	Critères d'évaluation
Population âgée de 4 à 17 ans. - présence ou non de comorbidités.	Qdenga (2 doses)	Dans la population sans antécédent de dengue : Placebo	Efficacité vaccinale : - Dengue sévère (dont dengue hémorragique et syndrome de choc lié à la dengue) - Hospitalisation pour dengue - Mortalité liée à la dengue Immunogénicité Réponse cellulaire et humorale au vaccin et aux autres vaccins coadministrés (p. ex HPV). Sécurité Événements systémiques indésirables graves Événements systémiques indésirables non graves Événements locaux (réactogénicité)
		Dans la population avec antécédent de dengue : Dengvaxia	
Population adulte de 18 à 60 ans. - présence ou non de comorbidités.	Qdenga (2 doses)	Dans la population sans antécédent de dengue : Placebo	Mêmes critères (pour l'efficacité, l'immunogénicité et la sécurité) auxquels s'ajoute pour l'immunogénicité : Réponse cellulaire et humorale au vaccin contre la dengue et aux autres vaccins coadministrés (contre l'hépatite A et fièvre jaune).
		Dans la population avec antécédent de dengue : Dengvaxia	

Tableau 3 : Critères PICO d'analyse de la littérature proposés pour répondre aux principales questions sur la vaccination contre la dengue avec Qdenga dans les territoires non endémiques.

Patient	Intervention	Comparateurs	Critères d'évaluation
Population âgée de 4 à 17 ans. - présence ou non de comorbidités.	Qdenga (2 doses)	Dans la population sans antécédent de dengue : Placebo	Efficacité vaccinale : – Dengue sévère (dont dengue hémorragique et syndrome de choc lié à la dengue) – Hospitalisation pour dengue – Mortalité liée à la dengue Immunogénicité Réponse cellulaire et humorale au vaccin et aux autres vaccins coadministrés (p. ex HPV). Sécurité Événements systémiques indésirables graves Événements systémiques indésirables non graves Événements locaux (réactogénicité)
		Dans la population avec antécédent de dengue : Placebo	
Population adulte de 18 à 60 ans. - présence ou non de comorbidités.	Qdenga (2 doses)	Dans la population sans antécédent de dengue : Placebo	Mêmes critères (pour l'efficacité, l'immunogénicité et la sécurité) auxquels s'ajoute pour l'immunogénicité : Réponse cellulaire et humorale au vaccin contre la dengue et aux autres vaccins coadministrés (contre l'hépatite A et fièvre jaune).
		Dans la population avec antécédent de dengue : Placebo	

2. Modalités de réalisation

- HAS
- Label
- Partenariat

2.1. Méthode de travail envisagée et actions en pratique pour la conduite du projet

Les recommandations vaccinales seront élaborées conformément à la procédure RECOVAC visant à réévaluer une stratégie vaccinale existante selon les étapes suivantes :

- Instruction du dossier : les services de la HAS effectuent la synthèse et l'analyse scientifique des données disponibles nécessaires
- Consultation d'un groupe d'experts externes
- Premier examen du projet de recommandation par la CTV
- Premier examen par le Collège de la HAS
- Consultation publique
- Deuxième examen du projet de recommandation par la CTV
- Validation au Collège de la HAS
- Publication sur le site internet de la HAS

Les bases de données bibliographiques automatisées suivantes seront interrogées depuis 2009 :

- Medline (National Library of Medicine, États-Unis) ;
- The Cochrane Library (Wiley Interscience, États-Unis) ;
- Embase ;
- Science Direct (Elsevier) ;
- HTA Database (International Network of Agencies for Health Technology Assessment).

Les sites internet internationaux pertinents (OMS, NITAG, sociétés savantes...) seront explorés en complément des sources interrogées systématiquement.

2.2. Composition qualitative des groupes

Un groupe d'experts externes sera consulté par la HAS. Il comprendra des professionnels de santé (dont des infectiologues, des virologues, des médecins en santé publique, des pédiatres, des épidémiologistes, des immunologistes), des représentants des patients et des usagers, ainsi que des économistes, ainsi que des experts des départements d'outre-mer de Santé publique France et du CNR Arbovirus A.

2.3. Productions prévues

La production envisagée répondra au format d'une recommandation vaccinale, ainsi qu'une fiche de synthèse.

3. Calendrier prévisionnel des productions

Rédaction du rapport d'évaluation (synthèse de la littérature et des données issues des laboratoires)	Septembre à février 2024
Réunion du groupe d'experts	Mars 2024
Examen en CTV et en Collège de la HAS du projet de recommandation	Avril 2024
Consultation publique	Avril à mai 2024
Deuxième examen en CTV du projet de recommandation	Juin 2024
Examen et validation de la recommandation par le Collège de la HAS	Juin 2024
Publication de la recommandation	Juin 2024

Partie réservée à l'usage interne

N°EVAMED : ECO_SP-425

4. Stratégie prévisionnelle de mise en œuvre de la production

4.1. Mesures d'impact envisagées

Le cas échéant :

- Inclusion du vaccin Qdenga dans la stratégie vaccinale en Métropole et dans les départements d'outre-mer.
- Impact de la vaccination sur l'incidence de cas de dengue et sur la prévention de dengue grave
- Suivi de la sécurité et de la tolérance du vaccin.
- Taux de couverture vaccinale chez les populations ciblées par la recommandation.

4.2. Plan d'actions

Une collaboration avec Santé publique France, le CNR Arbovirus et l'Institut Pasteur sera mise en place pour les données épidémiologiques, les changements entomologiques ainsi que sur les aspects de transmission de l'infection.

5. Ressources prévisionnelles

5.1. Ressources humaines

En vue de l'élaboration de la recommandation vaccinale par la Commission Technique de Vaccinations, l'évaluation sera conduite et coordonnée au sein du Service évaluation en santé publique et d'évaluation de vaccins (SESPEV) par un chef de projet.

Un documentaliste ainsi qu'un assistant documentaliste seront associés à ce travail.

5.2. Dépenses de fonctionnement associées

- Une réunion d'un groupe de travail avec frais de déplacement
- Relecture typographique
- Traduction de la synthèse

5.3. Communication et diffusion

- Rapport de la recommandation vaccinale et décision du Collège de la HAS
- Communiqué de presse

5.4. Traduction

Résumé en anglais

Annexe 1. Phases et niveaux des situations épidémiologiques de la dengue.

Phases et niveaux	Dénominations	Interprétation épidémiologique
Phase 1	Transmission sporadique	Existence de cas sporadiques
Phase 2 – niveau 1	Foyers isolés	Foyer(s) isolé(s) ou foyers sans lien(s) épidémiologiques
Phase 2- niveau 2	Circulation active du virus	Foyer(s) à potentiel évolutif ou foyers multiples avec lien(s) entre eux
Phase 3	Risque épidémique ou pré-épidémique	Franchissement par les cas cliniquement évocateurs du niveau maximum attendu
Phase 4 -niveau 1	Épidémie	Épidémie confirmée (cf. critère épidémique d'alerte)
Phase 4 – niveau 2	Épidémie à formes sévères	Épidémie avec fréquence élevée de formes sévères.
Phase 5	Retour à la normalité	Dès le passage des cas cliniquement évocateurs en deçà du niveau maximum attendu et jusqu'au passage en phase de transmission sporadique, de foyers isolés ou de la circulation active du virus.

Source : Santé publique France

Références bibliographiques

1. Haute Autorité de Santé. Place du vaccin Dengvaxia® dans la stratégie de lutte contre la dengue dans les départements français d'Outre-mer. L'île de La Réunion. Recommandations vaccinales. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2019.
https://www.has-sante.fr/jcms/c_2902964/fr/vaccin-dengvaxia-dans-la-strategie-de-lutte-contre-la-dengue-dans-les-departements-francais-d-outre-mer-l-ile-de-la-reunion
2. Haute Autorité de Santé. Place du vaccin Dengvaxia® dans la stratégie de lutte contre la dengue dans les départements français d'outre-mer. Mayotte et les territoires français d'Amérique. Recommandations vaccinales. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2019.
https://www.has-sante.fr/jcms/c_2912615/fr/recommandations-dengvaxia-mayotte-et-dans-les-territoires-d-amerique
3. Agence européenne des médicaments. Qdenga poudre et solvant pour solution injectable. Qdenga poudre et solvant pour solution injectable en seringue pré-remplie. Résumé des caractéristiques du produit. Amsterdam: AEM; 2022.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/qdenga-epar-product-information_fr.pdf
4. Simmons CP, Farrar JJ, van Vinh Chau N, Wills B. Dengue. *N Engl J Med* 2012;366(15):1423-32.
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra1110265>
5. Organisation mondiale de la santé. Dengue et dengue sévère. Principaux faits [En ligne]. Genève: OMS; 2023.
<https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>
6. Santé publique France. Dengue [En ligne]. Saint-Maurice: SPF; 2023.
<https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-transmission-vectorielle/dengue>
7. World Health Organization. Dengue. Guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. New edition. Geneva: WHO; 2009.
https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44188/9789241547871_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y
8. Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes, Direction générale de la santé. Instruction N° DGS/RI1/2015/125 du 16 avril 2015 mettant à jour le guide relatif aux modalités de mise en oeuvre du plan anti-dissémination du chikungunya et de la dengue en métropole. Paris: Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes; 2015.
https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/Instruction_et_Guide_chik_de_nge_16_avril_2015.pdf
9. Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, Messina JP, Farlow AW, Moyes CL, *et al.* The global distribution and burden of dengue. *Nature* 2013;496(7446):504-7.
<http://dx.doi.org/10.1038/nature12060>
10. Brady OJ, Gething PW, Bhatt S, Messina JP, Brownstein JS, Hoen AG, *et al.* Refining the global spatial limits of dengue virus transmission by evidence-based consensus. *PLoS Negl Trop Dis* 2012;6(8):e1760.
<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0001760>
11. Guo C, Zhou Z, Wen Z, Liu Y, Zeng C, Xiao D, *et al.* Global epidemiology of Dengue outbreaks in 1990-2015: a systematic review and meta-analysis. *Front Cell Infect Microbiol* 2017;7:317.
<http://dx.doi.org/10.3389/fcimb.2017.00317>
12. Balestier A, Septfons A, Leparç-Goffart I, Giron S, Succo T, Burdet S, *et al.* Surveillance du chikungunya et de la dengue en France métropolitaine, 2015. *Bull Epidémiol Hebdo* 2016;(32-33):564-71.
13. Santé publique France. Chikungunya, dengue et zika. Données de la surveillance renforcée en France métropolitaine en 2023 [En ligne]. Saint-Maurice: SPF; 2023.
<https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-transmission-vectorielle/chikungunya/articles/donnees-en-france-metropolitaine/chikungunya-dengue-et-zika-donnees-de-la-surveillance-renforcee-en-france-metropolitaine-en-2023>
14. Cellule interrégionale d'épidémiologie Antilles-Guyane, Conseil général de la Martinique, Chaud P, Yebakima A. Programme de surveillance, d'alerte et de gestion des épidémies de dengue (Psage dengue) en Martinique. Fort-de-France: Cire Antilles-Guyane; 2006.
<https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-transmission-vectorielle/dengue/documents/rapport-synthese-programme-de-surveillance-d-alerte-et-de-gestion-des-epidemies-de-dengue-psage-dengue-en-martinique>
15. Agence régionale de santé La Réunion. Dengue : chiffres et zones concernées [En ligne]. Saint Denis: ARS La Réunion; 2023.
<https://www.lareunion.ars.sante.fr/dengue-chiffres-et-zones-concernees>
16. Agence régionale de santé La Réunion. Les niveaux d'alerte du plan ORSEC de lutte contre les arboviroses. Saint Denis: ARS La Réunion; 2018.
https://www.lareunion.ars.sante.fr/system/files/2018-07/D%C3%A9finition%20des%20niveaux7-2018_1.pdf
17. Agence régionale de santé Guyane. Point épidémiologique régional dengue Guyane, 27 avril 2023. Cayenne: ARS Guyane; 2023.
<https://www.guyane.ars.sante.fr/points-epidemi-dengue-en-guyane>
18. Haute Autorité de Santé. Avis n°2022.0038/SESPEV du 30 juin 2022 du collège de la Haute Autorité de santé relatif à la place du vaccin Dengvaxia dans la stratégie vaccinale contre la dengue. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2022.
https://www.has-sante.fr/jcms/p_3350275/fr/avis-n2022-0038/sespev-du-30-juin-2022-du-college-de-la-has-relatif-a-la-place-du-vaccin-dengvaxia-dans-la-strategie-vaccinale-contre-la-dengue
19. Santé publique France. Surveillance de la dengue. Guadeloupe, Martinique, St Martin, St Barthélemy. Point épidémiologique régional N°6 du 27 avril 2023. Saint-Maurice: SPF; 2023.
20. Agence régionale de santé Martinique. Recrudescence de la dengue en Martinique. Communiqué de presse. Fort-de-France: ARS Martinique; 2023.

<https://www.martinique.ars.sante.fr/recrudescence-de-cas-de-dengue-en-martinique>

21. Agence régionale de santé La Réunion. Dengue à La Réunion. Point de situation au 13 avril 2023. Communiqué de presse. Saint Denis: ARS La Réunion; 2023.

<https://www.lareunion.ars.sante.fr/dengue-la-reunion-point-de-situation-au-13-avril-2023>

22. Agence régionale de santé La Réunion. Dengue à La Réunion. Point de situation au 22 décembre 2022. Communiqué de presse. Saint Denis: ARS La Réunion; 2022.

<https://www.lareunion.ars.sante.fr/dengue-la-reunion-point-de-situation-au-22-decembre-2022>

23. Santé publique France. Syndromes dengue-like à Mayotte. Etiologies, détection, alerte et surveillance épidémiologique. Point au 10 juillet 2021. Saint-Maurice: SPF; 2021.

<https://www.santepubliquefrance.fr/regions/ocean-indien/documents/bulletin-regional/2021/syndromes-dengue-like-a-mayotte.-point-au-10-juillet-2021>

24. Comité de veille et d'anticipation des risques sanitaires. Document de cadrage sur les maladies à transmission vectorielle (MTV) en France du 23 décembre 2022. Paris: COVARS; 2022.

https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/covars_document_de_cadrage_du_23.12_2022_sur_les_maladies_a_transmission_vectorielle_mtv_en_france.pdf

25. Comité de veille et d'anticipation des risques sanitaires. Avis du 3 avril 2023 sur les risques sanitaires de la dengue et autres arboviroses à *Aedes* en lien avec le changement climatique. Paris: COVARS; 2023.

https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/avis_du_covars_du_3_avril_2023_-_risques_sanitaires_de_la_dengue_du_zika_et_du_chikungunya_en_lien_avec_le_changement_climatique.pdf

26. Agence européenne des médicaments. Dengvaxia, poudre et solvant pour suspension injectable en seringue préremplie. Vaccin dengue quadrivalent (vivant, atténué). Résumé des caractéristiques du produit. Londres: AEM; 2018.

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dengvaxia-epar-product-information_fr.pdf

27. Organisation mondiale de la santé. Comité consultatif mondial pour la sécurité des vaccins, 6-7 décembre 2017. Relevé Epidémiol Hebdo 2018;93(3):17-32.

28. Wilder-Smith A. Dengue vaccine development: status and future. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2020;63(1):40-4.

<http://dx.doi.org/10.1007/s00103-019-03060-3>

29. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) atualiza a bula de Dengvaxia®. São Paulo: ANVISA; 2019.

<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/fiscalizacao-e-monitoramento/cartas-aos-profissionais-de-saude/2019/dengvaxia-vacina-dengue-1-2-3-e-4-2013-atualizacao-de-bula-sanofi-medley-farmaceutica-ltda-23-de-setembro-de-2019>

30. Wilder-Smith A, Flasche S, Smith PG. Vaccine-attributable severe dengue in the Philippines [letter]. Lancet 2019;394(10215):2151-2.

[http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(19\)32525-5](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(19)32525-5)

31. Sridhar S, Luedtke A, Langevin E, Zhu M, Bonaparte M, Machabert T, *et al.* Effect of dengue serostatus on dengue vaccine safety and efficacy. N Engl J Med 2018;379(4):327-40.

<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1800820>

32. Centers for Disease Control and Prevention. Dengue vaccine [En ligne]. Atlanta: CDC; 2021.

<https://www.cdc.gov/dengue/vaccine/index.html>

33. European Medicines Agency. Dengvaxia dengue tetravalent vaccine (live, attenuated) [En ligne]. Amsterdam: EMA; 2023.

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/dengvaxia>

34. European Medicines Agency. Qdenga dengue tetravalent vaccine (live, attenuated) [En ligne]. Amsterdam: EMA; 2023.

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/qdenga>

35. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Anvisa aprova nova vacina contra a dengue [En ligne]. São Paulo: ANVISA; 2023.

<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2023/anvisa-aprova-nova-vacina-para-a-dengue>

36. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. La ANMAT aprobó el uso de la vacuna del laboratorio Takeda contra el dengue [En ligne]. Buenos Aires: ANMAT; 2023.

<https://www.argentina.gob.ar/noticias/la-anmat-aprobo-el-uso-de-la-vacuna-del-laboratorio-takeda-contra-el-dengue>

37. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Qdenga powder and solvent for solution for injection. Dengue tetravalent vaccine (live, attenuated). Summary of product characteristics. London: MHRA; 2023.

38. Ministry of Health Singapore. Development of dengue vaccines or drugs that may become viable for public consumption [En ligne]. Singapore: MOH; 2022.

<https://www.moh.gov.sg/news-highlights/details/development-of-dengue-vaccines-or-drugs-that-may-become-viable-for-public-consumption>

39. Biswal S, Reynales H, Saez-Llorens X, Lopez P, Borja-Tabora C, Kosalaraksa P, *et al.* Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in healthy children and adolescents. N Engl J Med 2019;381(21):2009-19.

<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1903869>

40. Rivera L, Biswal S, Sáez-Llorens X, Reynales H, López-Medina E, Borja-Tabora C, *et al.* Three years efficacy and safety of Takeda's dengue vaccine candidate (TAK-003). Clin Infect Dis 2022;75(1):107-17.

<http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciab864>

41. López-Medina E, Biswal S, Saez-Llorens X, Borja-Tabora C, Bravo L, Sirivichayakul C, *et al.* Efficacy of a dengue vaccine candidate (TAK-003) in healthy children and adolescents two years after vaccination. J Infect Dis 2022;225(9):1521-32.

<http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiaa761>

42. Biswal S, Borja-Tabora C, Martinez Vargas L, Velásquez H, Alera MT, Sierra V, *et al.* Efficacy of a tetravalent dengue

- vaccine in healthy children aged 4-16 years: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2020;395(10234):1423-33.
[http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30414-1](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30414-1)
43. Biswal S, Mendez Galvan JF, Macias Parra M, Galan-Herrera JF, Carrascal Rodriguez MB, Rodriguez Bueno EP, *et al.* Immunogenicity and safety of a tetravalent dengue vaccine in dengue-naïve adolescents in Mexico City. *Rev Panam Salud Publica* 2021;45:e67.
<http://dx.doi.org/10.26633/rpsp.2021.67>
44. Tricou V, Eyre S, Ramjee M, Collini P, Mojares Z, Loeliger E, *et al.* A randomized phase 3 trial of the immunogenicity and safety of coadministration of a live-attenuated tetravalent dengue vaccine (TAK-003) and an inactivated hepatitis A (HAV) virus vaccine in a dengue non-endemic country. *Vaccine* 2023;41(7):1398-407.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2023.01.007>
45. Tricou V, Essink B, Ervin JE, Turner M, Escudero I, Rauscher M, *et al.* Immunogenicity and safety of concomitant and sequential administration of yellow fever YF-17D vaccine and tetravalent dengue vaccine candidate TAK-003: a phase 3 randomized, controlled study. *PLoS Negl Trop Dis* 2023;17(3):e0011124.
<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0011124>
46. Sirivichayakul C, Barranco-Santana EA, Esquelin-Rivera I, Oh HM, Raanan M, Sariol CA, *et al.* Safety and immunogenicity of a tetravalent dengue vaccine candidate in healthy children and adults in dengue-endemic regions: a randomized, placebo-controlled phase 2 study. *J Infect Dis* 2016;213(10):1562-72.
<http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiv762>
47. Tricou V, Sáez-Llorens X, Yu D, Rivera L, Jimeno J, Villarreal AC, *et al.* Safety and immunogenicity of a tetravalent dengue vaccine in children aged 2-17 years: a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet* 2020;395(10234):1434-43.
[http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30556-0](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30556-0)
48. Sirivichayakul C, Barranco-Santana EA, Rivera IE, Kilbury J, Raanan M, Borkowski A, *et al.* Long-term safety and immunogenicity of a tetravalent dengue vaccine candidate in children and adults: a randomized, placebo-controlled, phase 2 study. *J Infect Dis* 2022;225(9):1513-20.
<http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiaa406>
49. Sáez-Llorens X, Tricou V, Yu D, Rivera L, Jimeno J, Villarreal AC, *et al.* Immunogenicity and safety of one versus two doses of tetravalent dengue vaccine in healthy children aged 2-17 years in Asia and Latin America: 18-month interim data from a phase 2, randomised, placebo-controlled study. *Lancet Infect Dis* 2018;18(2):162-70.
[http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099\(17\)30632-1](http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099(17)30632-1)
50. DeMaso CR, Karwal L, Zahralban-Steele M, Dominguez D, Springer ZL, Kaiser M, *et al.* Specificity and breadth of the neutralizing antibody response to a live-attenuated tetravalent dengue vaccine. *J Infect Dis* 2022;226(11):1959-63.
<http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiac272>
51. Osorio JE, Velez ID, Thomson C, Lopez L, Jimenez A, Haller AA, *et al.* Safety and immunogenicity of a recombinant live attenuated tetravalent dengue vaccine (DENVax) in flavivirus-naïve healthy adults in Colombia: a randomised, placebo-controlled, phase 1 study. *Lancet Infect Dis* 2014;14(9):830-8.
[http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099\(14\)70811-4](http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099(14)70811-4)
52. Patel SS, Rauscher M, Kudela M, Pang H. Clinical safety experience of TAK-003 for dengue fever: a new tetravalent live attenuated vaccine candidate. *Clin Infect Dis* 2023;76(3):e1350-e9.
<http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciac418>
53. Hou J, Ye W, Chen J. Current development and challenges of tetravalent live-attenuated dengue vaccines. *Front Immunol* 2022;13:840104.
<http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2022.840104>
54. Foucambert P, Esbrand FD, Zafar S, Panthangi V, Cyril Kurupp AR, Raju A, *et al.* Efficacy of dengue vaccines in the prevention of severe dengue in children: a systematic review. *Cureus* 2022;14(9):e28916.
<http://dx.doi.org/10.7759/cureus.28916>
55. Supadmi W, Suwantika AA, Perwitasari DA, Abdulah R. Economic evaluations of dengue vaccination in the Southeast Asia region: evidence from a systematic review. *Value Health Reg Issues* 2019;18:132-44.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vhri.2019.02.004>
56. Coelho de Soárez P, Blumer Silva A, Azevedo Randi B, Marques Azevedo L, Dutilh Novaes HM, Christovam Sartori AM. Systematic review of health economic evaluation studies of dengue vaccines. *Vaccine* 2019;37(17):2298-310.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.03.026>
57. Zeng W, Halasa-Rappel YA, Baurin N, Coudeville L, Shepard DS. Cost-effectiveness of dengue vaccination in ten endemic countries. *Vaccine* 2018;36(3):413-20.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.11.064>
58. Shim E. Dengue dynamics and vaccine cost-effectiveness analysis in the Philippines. *Am J Trop Med Hyg* 2016;95(5):1137-47.
<http://dx.doi.org/10.4269/ajtmh.16-0194>
59. Claypool AL, Brandeau ML, Goldhaber-Fiebert JD. Prevention and control of dengue and chikungunya in Colombia: a cost-effectiveness analysis. *PLoS Negl Trop Dis* 2021;15(12):e0010086.
<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0010086>
60. Knerer G, Currie CS, Brailsford SC. The economic impact and cost-effectiveness of combined vector-control and dengue vaccination strategies in Thailand: results from a dynamic transmission model. *PLoS Negl Trop Dis* 2020;14(10):e0008805.
<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0008805>
61. Shafie AA, Yeo HY, Coudeville L, Steinberg L, Gill BS, Jahis R, *et al.* The potential cost effectiveness of different dengue vaccination programmes in Malaysia: a value-based pricing assessment using dynamic transmission mathematical modelling. *Pharmacoeconomics* 2017;35(5):575-89.
<http://dx.doi.org/10.1007/s40273-017-0487-3>
62. Suwantika AA, Supadmi W, Ali M, Abdulah R. Cost-effectiveness and budget impact analyses of dengue vaccination in Indonesia. *PLoS Negl Trop Dis* 2021;15(8):e0009664.
<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0009664>

63. Orellano PW, Reynoso JI, Stahl HC, Salomon OD. Cost-utility analysis of dengue vaccination in a country with heterogeneous risk of dengue transmission. *Vaccine* 2016;34(5):616-21.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.12.040>
64. Harapan H, Fajar JK, Sasmono RT, Kuch U. Dengue vaccine acceptance and willingness to pay. *Hum Vaccin Immunother* 2017;13(4):786-90.
<http://dx.doi.org/10.1080/21645515.2016.1259045>
65. Vo TQ, Tran QV, Vo NX. Customers' preferences and willingness to pay for a future dengue vaccination: a study of the empirical evidence in Vietnam. *Patient Prefer Adherence* 2018;12:2507-15.
<http://dx.doi.org/10.2147/ppa.S188581>
66. Ariful Kabir KM, Hagishima A, Tanimoto J. Hypothetical assessment of efficiency, willingness-to-accept and willingness-to-pay for dengue vaccine and treatment: a contingent valuation survey in Bangladesh. *Hum Vaccin Immunother* 2021;17(3):773-84.
<http://dx.doi.org/10.1080/21645515.2020.1796424>
67. Yeo HY, Shafie AA. The acceptance and willingness to pay (WTP) for hypothetical dengue vaccine in Penang, Malaysia: a contingent valuation study. *Cost Eff Resour Alloc* 2018;16:60.
<http://dx.doi.org/10.1186/s12962-018-0163-2>
68. Reyes MS, Lee KM, Pedron AM, Pimentel JM, Pinlac PA. Factors associated with the willingness of primary caregivers to avail of a dengue vaccine for their 9 to 14-year-olds in an urban community in the Philippines. *Vaccine* 2020;38(1):54-62.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.10.001>
69. Nguyen LH, Tran BX, Do CD, Hoang CL, Nguyen TP, Dang TT, *et al.* Feasibility and willingness to pay for dengue vaccine in the threat of dengue fever outbreaks in Vietnam. *Patient Prefer Adherence* 2018;12:1917-26.
<http://dx.doi.org/10.2147/ppa.S178444>
70. Harapan H, Anwar S, Bustamam A, Radiansyah A, Angraini P, Fasli R, *et al.* Willingness to pay for a dengue vaccine and its associated determinants in Indonesia: a community-based, cross-sectional survey in Aceh. *Acta Trop* 2017;166:249-56.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.actatropica.2016.11.035>
71. Arham AF, Amin L, Mustapa MA, Mahadi Z, Yaacob M, Arham AF, *et al.* "To do, or not to do?": determinants of stakeholders' acceptance on dengue vaccine using PLS-SEM analysis in Malaysia. *BMC Public Health* 2022;22:1574.
<http://dx.doi.org/10.1186/s12889-022-13967-3>
72. McMahan E, Encinales L, Navarro Encinales C, Vielma S, Pacheco N, Avendaño Echavez LG, *et al.* A dengue vaccine: will it be accepted and is it feasible? Lessons from Barranquilla, Colombia, and Merida, Venezuela. *Microorganisms* 2019;7(10):458.
<http://dx.doi.org/10.3390/microorganisms7100458>
73. Bracho-Churio YT, Martínez-Vega RA, Rodríguez-Morales AJ, Díaz-Quijano RG, Luna-González ML, Díaz-Quijano FA. Determinants of felt demand for dengue vaccines in the North Caribbean region of Colombia. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2017;16:38.
<http://dx.doi.org/10.1186/s12941-017-0213-1>
74. Harapan H, Bustamam A, Radiansyah A, Angraini P, Fasli R, Salwiyadi S, *et al.* Dengue prevention: confirmatory factor analysis of relationships between economic status, knowledge, attitudes and practice, vaccine acceptance and willingness to participate in a study. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2017;48(2):297-305.