

**AVIS SUR LES  
MÉDICAMENTS****vaccin tétravalent contre la dengue, vivant,  
atténué****QDENGGA,****poudre et solvant pour solution injectable et solution injectable en seringue préremplie****Inscription****Adopté par la Commission de la transparence le 25 juin 2025**

- Vaccin anti-dengue
- Adulte (jusqu'à 60 ans) / Adolescent / Enfant (à partir de 4 ans)
- Secteurs : Ville et Hôpital

**Synthèse de l'avis**

**Avis favorable au remboursement pour la prévention de la dengue, selon les recommandations vaccinales de la HAS du 12 décembre 2024, dans les territoires français d'Amérique (Antilles et Guyane), ainsi qu'à Mayotte et à La Réunion.**

**Le maintien de cet avis est conditionné à l'analyse des résultats des études en cours, des données de pharmacovigilance et des données d'efficacité en vie réelle dans un délai maximal de deux ans.**

**Place dans la  
stratégie thérapeutique**

La Commission de la Transparence considère que QDENGGA (vaccin tétravalent contre la dengue, vivant, atténué) doit être utilisé selon son AMM et selon les recommandations vaccinales en vigueur (avis de la HAS du 12 décembre 2024) pour la vaccination contre la dengue dans les territoires français d'Amérique (Antilles et Guyane), ainsi qu'à Mayotte et à La Réunion, à savoir :

- Les enfants et adolescents âgés de 6 à 16 ans résidant dans ces territoires, incluant les enfants et adolescents drépanocytaires ou présentant d'autres comorbidités, dont les parents ou tuteurs légaux sont dans la capacité de produire une preuve documentée d'une infection antérieure à la dengue, c'est-à-dire biologiquement confirmée en laboratoire (RT-PCR, antigénémie NS1, sérologie IgM/IgG) OU cliniquement diagnostiquée en contexte épidémique de dengue et inscrite dans le carnet de santé, pour l'enfant/adolescent à vacciner. En l'absence de preuve documentée d'infection antérieure de dengue, un test sérologique ELISA ou EIA réalisé en laboratoire pourra être effectué au préalable pour connaître le statut sérologique de l'enfant/adolescent. La HAS précise cependant qu'elle ne recommande pas la réalisation d'un dépistage pré vaccinal de façon systématique.
- Les personnes âgées de 17 à 60 ans présentant des comorbidités (drépanocytose, hypertension artérielle compliquée, diabète, obésité, insuffisance rénale, affections cardio-pulmonaires chroniques, autres hémoglobinopathies, thrombocytopathies), avec ou sans antécédent de dengue, résidant dans ces territoires, compte tenu du risque élevé de formes sévères de dengue dans

cette population, y compris en cas de dengue primaire en raison du risque de décompensation de ces comorbidités. Au vu du risque particulièrement élevé de formes sévères de dengue chez les enfants drépanocytaires, et ce, même en cas de dengue primaire, et étant donné le fait que ces enfants sont suivis par des médecins en lien avec les centres de référence et de compétence de la drépanocytose, la vaccination peut être proposée au cas par cas aux enfants et adolescents drépanocytaires de ces territoires, âgés de 6 à 16 ans, sans antécédent connu de dengue (c'est-à-dire séronégatifs à la dengue), sous réserve d'une décision éclairée partagée entre le médecin, les centres de référence et les parents, prise après une information des parents sur les bénéfices et les risques de la vaccination par QDENG A dans cette population. Les parents ou tuteurs légaux doivent être informés 1) que le vaccin peut ne pas conférer de protection contre les sérotypes viraux DENV-3 et DENV-4 chez les personnes séronégatives ; 2) que les données actuellement disponibles ne permettent pas d'exclure un risque de formes sévères de dengue chez les personnes séronégatives vaccinées qui seraient par la suite exposées à ces sérotypes et 3) qu'il n'y a actuellement pas de données disponibles sur la vaccination par QDENG A chez les personnes drépanocytaires. Cette vaccination devra s'accompagner d'un suivi régulier permettant de documenter la tolérance et la survenue éventuelle d'infection par la dengue après la vaccination dans cette population.

- De façon générale, la HAS insiste sur le fait que les personnes sans antécédent de dengue doivent être préalablement informées que le vaccin QDENG A peut ne pas conférer de protection contre les sérotypes DENV-3 et DENV-4 et que les données actuellement disponibles ne permettent pas d'exclure un risque de forme sévère chez les personnes séronégatives vaccinées qui seraient ultérieurement exposées aux sérotypes DENV-3 et DENV-4.
- La HAS recommande une surveillance clinique étroite par les équipes soignantes des personnes drépanocytaires ayant bénéficié de la vaccination par QDENG A afin de permettre de recueillir des données de sécurité du vaccin dans cette population. De plus, la vaccination par QDENG A chez les personnes drépanocytaires devra être réalisée dans le respect des contre-indications des traitements concomitants.
- Le schéma vaccinal recommandé consiste en deux doses de vaccin espacées de 3 mois d'intervalle. La nécessité d'une dose de rappel n'a pas encore été établie.
- La HAS recommande que le schéma vaccinal soit réalisé en période inter-épidémique. En cas d'infection récente à la dengue, il est recommandé d'attendre un délai de 6 mois, avant de procéder à la première injection du vaccin QDENG A.
- Étant donné que des cas de réactions anaphylactiques ont été signalés au cours de l'utilisation en vie réelle de QDENG A chez des personnes vaccinées sans antécédents d'anaphylaxie, la HAS recommande que les médecins effectuant cette vaccination soient préparés à la prise en charge d'une éventuelle réaction anaphylactique pouvant survenir après l'administration du vaccin. Il est conseillé de maintenir toutes les personnes vaccinées sous observation pendant au moins 15 minutes après l'injection.
- S'agissant d'un vaccin vivant atténué, il est rappelé que les contre-indications sont mentionnées dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) du vaccin QDENG A. Il est rappelé que le vaccin QDENG A est contre-indiqué chez les sujets immunodéprimés, la femme enceinte et la femme allaitante.
- La HAS souligne que les sujets vaccinés par QDENG A doivent continuer à appliquer des mesures de protection individuelle à l'égard des piqûres de moustiques (répulsifs, vêtements longs, moustiquaires...) ; la lutte antivectorielle restant un moyen de prévention essentiel dans les programmes de lutte contre la dengue.

	<p>– La HAS suggère que des supports d'information adaptés à chaque groupe de population concernée (parents, adultes, professionnels de santé) par cette vaccination soient développés et mis à disposition des personnels concernés.</p> <p>Pour rappel, s'agissant des voyageurs, le HCSP a émis des recommandations spécifiques pour la prévention de la dengue.</p>
<b>Service médical rendu (SMR)</b>	<p><b>IMPORTANT</b></p> <p>La Commission conditionne le maintien du SMR important à sa réévaluation dans un délai maximal de 2 ans, sur la base des résultats des études en cours, des données de pharmacovigilance et des données d'efficacité en vie réelle.</p>
<b>Intérêt de santé publique (ISP)</b>	<p>Cette spécialité est <b>susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.</b></p>
<b>Amélioration du Service médical rendu (ASMR)</b>	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– des données cliniques ayant démontré une efficacité vaccinale, de 30 jours à 12 mois après la deuxième dose, sur la réduction relative des formes symptomatiques de dengue virologiquement confirmée (DVC) de 80,2 % (tous sérotypes confondus),</li> <li>– des données cliniques ayant démontré une efficacité vaccinale, de 30 jours à 18 mois après la deuxième dose, sur la prévention des hospitalisations dues à une DVC de 90,4 % (tous sérotypes confondus),</li> </ul> <p>mais prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– la variabilité des effets retrouvés en fonction du : <ul style="list-style-type: none"> <li>• sérotype viral impliqué (DENV-1, DENV-2, DENV-3 ou DENV-4) et</li> <li>• du statut sérologique (séronégative ou séropositif),</li> </ul> </li> <li>– le manque de données sur le sérotype DENV-4 du fait de sa faible incidence,</li> <li>– l'absence d'effet démontré sur les formes sévères de dengue,</li> <li>– des résultats qui suggèrent que l'utilisation du vaccin soit associée à un surrisque de développer une forme sévère de dengue (c'est-à-dire une dengue sévère ou une dengue hémorragique conduisant à une hospitalisation) chez les sujets séronégatifs au moment de l'inclusion et présentant ultérieurement une DVC causée par le sérotype viral DENV-3,</li> <li>– les difficultés de repérage des sujets ayant des antécédents d'infection par le virus de la dengue (séropositifs) en l'absence de test de diagnostic robuste et validé,</li> </ul> <p>La Commission de la Transparence considère, en l'état actuel des données, que (vaccin tétravalent contre la dengue, vivant, atténué) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (<b>ASMR IV</b>) dans la stratégie thérapeutique, selon les recommandations vaccinales de la HAS du 12 décembre 2024.</p>
<b>Population cible</b>	<p>La population éligible, dans le cadre de la stratégie vaccinale définie dans les recommandations de la CTV, serait au maximum d'environ 600 000 sujets.</p>
<b>Demande de données</b>	<p>Ces recommandations pourront être actualisées en fonction de l'évolution des connaissances scientifiques et des indicateurs épidémiologiques.</p> <p><b>Le maintien de cet avis est conditionné aux résultats des études en cours, des données de pharmacovigilance et des données d'efficacité en vie réelle. La Commission réévaluera QDENGGA (vaccin tétravalent contre la dengue, vivant, atténué) au regard de toute donnée pertinente dans un délai maximum de deux ans.</b></p> <p>La HAS souligne l'importance de la réalisation :</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. d'une étude post commercialisation en zone endémique, à grande échelle, permettant d'écarter les incertitudes restantes sur les risques associés aux</li> </ol>

sérotypes DENV La Commission soutient la demande formulée dans les recommandations de la HAS, à savoir DENV -3 et DENV-4 ;

2. d'une étude chez les populations spécifiques (drépanocytaires ou présentant d'autres comorbidités pour documenter l'efficacité et la sécurité du vaccin QDENG A dans ces populations et 3) d'une étude permettant de documenter l'efficacité, l'immunogénicité, la tolérance du vaccin QDENG A chez les personnes âgées de 60 ans et plus.

La HAS rappelle la nécessité de pouvoir disposer d'études de séroprévalence récentes en population générale, réalisées en fonction de l'âge, et en période post-épidémique, permettant de déterminer l'intensité de la transmission de la dengue dans les DROM (en utilisant les indicateurs proposés par l'OMS comme la séroprévalence chez les enfants et le pic d'hospitalisations en fonction de l'âge).

## Recommandations particulières

**La Commission rappelle que :**

### – Lutte antivectorielle

La HAS souligne que les sujets vaccinés par QDENG A (vaccin tétravalent contre la dengue, vivant, atténué) doivent continuer à appliquer des mesures de protection individuelle à l'égard des piqûres de moustiques (répulsifs, vêtements longs, moustiquaires...) ; la lutte antivectorielle restant un moyen de prévention essentiel dans les programmes de lutte contre la dengue.

### – Réaction anaphylactiques

Étant donné que des cas de réactions anaphylactiques ont été signalés au cours de l'utilisation en vie réelle de QDENG A (vaccin tétravalent contre la dengue, vivant, atténué) chez des personnes vaccinées sans antécédents d'anaphylaxie, la HAS recommande que les médecins effectuant cette vaccination soient préparés à la prise en charge d'une éventuelle réaction anaphylactique pouvant survenir après l'administration du vaccin. Il est conseillé de maintenir toutes les personnes vaccinées sous observation pendant au moins 15 minutes après l'injection.

### – Sujets drépanocytaires

La HAS recommande une surveillance clinique étroite par les équipes soignantes des personnes drépanocytaires ayant bénéficié de la vaccination par QDENG A (vaccin tétravalent contre la dengue, vivant, atténué) afin de permettre de recueillir des données de sécurité du vaccin dans cette population. De plus, la vaccination par QDENG A (vaccin tétravalent contre la dengue, vivant, atténué) chez les personnes drépanocytaires devra être réalisée dans le respect des contre-indications des traitements concomitants.

# Sommaire

---

<b>1. Contexte</b>	<b>7</b>
<b>2. Environnement médical</b>	<b>11</b>
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	11
2.2 Prise en charge actuelle	15
2.3 Couverture du besoin médical	15
<b>3. Synthèse des données</b>	<b>15</b>
3.1 Données disponibles	15
3.2 Immunogénicité	16
3.2.1 Immunité à médiation humorale du vaccin TAK-003 dans les régions endémiques	16
3.2.2 Immunité à médiation humorale du vaccin TAK-003 dans les régions non endémiques	17
3.2.3 Corrélats de protection	17
3.2.4 Immunobridging	18
3.2.5 Immunité à médiation cellulaire	21
3.2.6 Persistance de l'immunogénicité	21
3.2.7 Conclusions sur l'immunogénicité du vaccin TAK-003	21
3.3 Efficacité	23
3.3.1 Essai pivotale DEN-301	23
3.3.2 Caractéristiques de la population d'essai	26
3.3.3 Résultats d'efficacité vaccinale	29
3.3.4 Populations particulières	46
3.3.5 Interchangeabilité	46
3.3.6 Durée de protection	46
3.3.7 Efficacité de TAK-003 par génotype au sein des sérotypes de DENV	46
3.3.8 Caractéristiques de Qdenga versus Dengvaxia® et Butantan-DV	46
3.3.9 Conclusion sur l'efficacité à long terme du vaccin TAK-003	49
3.4 Tolérance	51
3.4.1 Événements indésirables (hors DVC)	51
3.4.2 Tolérance à long terme (hors DVC)	53
3.4.3 Grossesse et allaitement	53
3.4.4 Décès	54
3.4.5 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)	54
3.5 Innocuité	55
3.5.1 Risque de survenue de DVC dans l'essai DEN-203	55
3.5.2 Risque de survenue de DVC dans l'essai DEN-204	55
3.5.3 Risque de survenue de DVC dans l'essai DEN-301	56
3.5.4 Caractéristiques et sévérité des cas de DVC survenus après vaccination	56

3.5.5	Conclusions sur l'innocuité du vaccin TAK-003 en lien aux risques de survenues de DVC	56
3.5.6	Virémie vaccinale	57
3.5.7	Réversion des mutations au sein des loci d'atténuation	58
3.5.8	Données de pharmacovigilance post-commercialisation	59
3.6	Programme d'études	60
<b>4.</b>	<b>Discussion</b>	<b>61</b>
<b>5.</b>	<b>Conclusions de la Commission de la Transparence</b>	<b>65</b>
5.1	Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	65
5.2	Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	67
5.3	Service Médical Rendu	67
5.4	Amélioration du Service Médical Rendu	68
5.5	Population cible	68
5.6	Demande de données	69
5.7	Autres recommandations de la Commission	70
<b>6.</b>	<b>Annexes</b>	<b>70</b>

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr) 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Juin 2025

# 1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription
Précisions	<p>Le vaccin QDENGGA, qui a obtenu une autorisation de mise sur le marché européenne (AMM) en décembre 2022 dans la prévention de la dengue chez les 4 ans et plus, a été évalué par la HAS à la demande de la direction générale de la santé (DGS). Le HCSP a été saisi en parallèle et a formulé des recommandations à l'égard des voyageurs<sup>1</sup>.</p> <p>La HAS a émis une recommandation qui s'inscrit dans un contexte marqué par une augmentation des cas de dengue en Europe<sup>2</sup>.</p> <p>La France se présente comme l'un des rares territoires européens à présenter des zones où la dengue est endémo-épidémique (les DROM-COM) et des zones où seuls des cas autochtones sont rapportés (en métropole). Au 1er janvier 2024, le moustique <i>Aedes albopictus</i> était implanté dans 78 départements métropolitains sur 96<sup>3</sup>, ainsi que sur l'île de La Réunion, et le moustique <i>Aedes aegypti</i> était présent aux Antilles, en Guyane et à Mayotte. En 2023, c'est plus de 2 000 cas importés de dengue qui ont été enregistrés en France métropolitaine. La Martinique et la Guadeloupe, qui étaient en phase épidémique de dengue déclarée le 17 août 2023, ne le sont plus depuis le mois de juillet 2024, mais une ré-augmentation des cas est observée depuis le mois d'octobre 2024. La Guyane, quant à elle, a connu une recrudescence des cas de dengue depuis janvier 2023 sur l'ensemble du territoire, avec plus de 11 000 cas confirmés<sup>4</sup>. Elle n'est plus en phase épidémique depuis le mois d'août 2024.</p> <p>Le laboratoire TAKEDA France sollicite l'inscription de QDENGGA dans l'indication restreinte de son AMM :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>– Pour prise en charge par l'assurance maladie, sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités, pour les populations résidant dans les zones d'intérêt définies dans les recommandations de la HAS en date du 12 décembre 2024,</li><li>– Pour permettre une dispensation et vaccination dans les hôpitaux et centre de vaccinations publics pour les voyageurs quittant l'Hexagone et souhaitant se protéger contre la dengue en complément des mesures de lutte antivectorielle, l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.</li></ul>
Indication concernée par l'évaluation	<p><b>Indication de l'AMM :</b> « QDENGGA est indiqué pour la prévention de la dengue chez des sujets à partir de l'âge de 4 ans. L'utilisation de QDENGGA doit être conforme aux recommandations officielles. »</p> <p><b>Périmètre de l'indication concerné par la demande</b> « le laboratoire sollicite l'inscription de QDENGGA dans l'indication restreinte de son AMM :</p>

<sup>1</sup> HCSP - Recommandations sanitaires 2024 aux voyageurs

<sup>2</sup> Haute Autorité de Santé - Stratégie de vaccination contre la dengue - Place du vaccin Qdenga. Recommandation vaccinale - Mis en ligne le 17 déc. 2024

<sup>3</sup> Santé publique France. Chikungunya, dengue et zika. Données de la surveillance renforcée en France métropolitaine en 2024 [En ligne]. Saint-Maurice: SPF; 2024.

<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-hexagonale-2024>

<sup>4</sup> Santé publique France. Point épidémiologique régional dengue Guyane, 06 juin 2024. Saint-Maurice: SPF; 2024.

<https://www.santepubliquefrance.fr/regions/guyane/documents/bulletin-regional/2024/dengue-en-guyane.-point-au-6-juin-2024>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Pour prise en charge par l'assurance maladie, sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités, pour les populations résidant dans les zones d'intérêt définies dans les recommandations de la HAS en date du 12 décembre 2024,</li> <li>– Pour permettre une dispensation et vaccination dans les hôpitaux et centre de vaccinations publics pour les voyageurs quittant l'Hexagone et souhaitant de protéger contre la dengue en complément des mesures de lutte antivectorielle, l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités. »</li> </ul>
<b>DCI (code ATC)</b> <b>Présentations concernées</b>	vaccin tétravalent contre la dengue, vivant, atténué (J07BX04) <b>QDENGGA, poudre et solvant pour solution injectable</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– 10 flacon(s) en verre de 1 dose(s) - 10 flacon(s) en verre de 0,5 ml (CIP : 34009 302 662 8 1)</li> </ul> <b>QDENGGA, poudre et solvant pour solution injectable en seringue pré-remplie</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– 1 flacon en verre de 1 dose - 1 seringue préremplie en verre de 0,5 mL + 2 aiguilles (CIP : 34009 302 664 5 8)</li> </ul>
<b>Listes concernées</b>	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
<b>Laboratoire</b>	TAKEDA FRANCE
<b>AMM (Autorisation de mise sur le marché)</b>	05/12/2022 (procédure centralité) Date des rectificatifs et teneur : 11/12/2024 <ul style="list-style-type: none"> <li>– Engagements dans le cadre de l'AMM</li> </ul> Des données supplémentaires seront collectées vis-à-vis des effets suivant pour garantir la sécurité de QDENGGA : anaphylaxie, y compris choc anaphylactique, échec vaccinal, hospitalisation, y compris formes sévères de dengue, sécurité d'emploi chez les femmes enceintes et allaitantes, sécurité et efficacité chez les personnes immunodéprimées et sécurité et immunogénicité de l'administration concomitante avec d'autres vaccins. Les objectifs de ces activités sont de surveiller de près les préoccupations en matière de sécurité mentionnées ci-dessus (voir recommandation HAS 10.6.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)). Ces analyses seront effectuées tous les 6 mois. Tout signalement spontané d'exposition accidentelle pendant la grossesse ou l'allaitement après la commercialisation sera suivi afin d'assurer une collecte adéquate et opportune des renseignements sur les cas, la collecte, le suivi, l'évaluation et la déclaration conformément à la réglementation. De plus, des renseignements sur l'exposition accidentelle pendant la grossesse ou l'allaitement seront fournis dans les rapports périodiques (PBRR/PSUR).  L'étude DEN-401, étude observationnelle post-autorisation, a pour objectif d'évaluer l'efficacité en vie réelle de QDENGGA en prévention des hospitalisations dues à la dengue virologiquement confirmée, chez les enfants et adolescents, en fonction du sérotype du virus et du statut sérologique initial. Cette étude multicentrique, cas témoins en milieu hospitalier se déroulera dans les pays ayant mis en place un programme de vaccination contre la dengue, sur une période de 3 ans dans une cohorte attendue de 70 000 patients. <ul style="list-style-type: none"> <li>– Activités de pharmacovigilance supplémentaires requises</li> </ul> Efficacité, sécurité et immunogénicité de QDENGGA dans l'étude DEN-301 (parties 4 et 5) : en cours

	<p>Objectif de l'étude : Évaluer l'efficacité, l'immunogénicité et la sécurité d'une dose de rappel de QDENG A</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rapport intermédiaire : Fin partie 4 : Q2 2025</li> <li>• Rapport final (Parties 1, 2, 3, 4 et 5) : Q3 2026</li> </ul> <p>Innocuité à long terme, persistance des anticorps de QDENG A et impact d'une dose de rappel (étude DEN-303) : en cours</p> <p>Objectif de l'étude : Évaluer l'immunogénicité et la sécurité d'une dose de rappel chez les adolescents et les adultes en bonne santé.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rapport final : Q3 2025</li> </ul> <p>– Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Non</p>
<p><b>Conditions et statuts</b></p>	<p><b>Conditions de prescription et de délivrance</b></p> <p>– Liste I</p>
<p><b>Posologie dans l'indication évaluée</b></p>	<p>« Posologie</p> <p><i>Sujets à partir de l'âge de 4 ans</i></p> <p>QDENG A doit être administré sous la forme d'une dose de 0,5 mL selon un schéma à deux doses (0 et 3 mois).</p> <p>La nécessité d'une dose de rappel n'a pas été établie.</p> <p><i>Autre population pédiatrique (enfants âgés de moins de 4 ans)</i></p> <p>La sécurité et l'efficacité de QDENG A chez les enfants âgés de moins de 4 ans n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique 4.8 du RCP mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.</p> <p><i>Sujets âgés</i></p> <p>Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les personnes âgées ≥ 60 ans. Voir la rubrique 4.4. du RCP. »</p> <p>Pour plus de précisions, se référer au RCP.</p>
<p><b>Classe pharmacothérapeutique</b></p>	<p>Il s'agit d'un vaccin anti-dengue.</p>
<p><b>Mécanisme d'action</b></p>	<p>Le vaccin QDENG A est un vaccin tétravalent vivant atténué constitué de quatre composants conçus pour provoquer une réponse immunitaire humorale et cellulaire contre chaque sérotype du virus de la dengue.</p> <p>Il est administré par injection sous-cutanée, en deux doses espacées de 3 mois, de préférence dans le haut du bras, dans la région du muscle deltoïde. QDENG A active une réponse immunitaire large et spécifique au virus de la dengue dirigée contre plusieurs composants du vaccin. La réponse induite inclut la production d'anticorps neutralisants et une immunité à médiation cellulaire.</p> <p>Les quatre composants de QDENG A sont constitués d'un squelette génétique du sérotype 2 du virus de la dengue, DENV-2. Le squelette de QDENG A est issu d'un virus DENV-2 atténué isolé chez un patient et développé en laboratoire (DEN-2 PDK-53).</p> <p>Trois composants sont recombinants, les séquences enveloppe (E) et pré-membrane (prM) de DENV-2 étant remplacées par les protéines correspondantes de DENV-1, -3 et -4. Trois mutations dans le squelette PDK-53 atténuent les quatre composants du virus – dans la région non codante (NCR) 5', et dans les gènes des protéines non structurales (NS), NS1 et NS3<sup>1</sup>. Ces mutations nuisent à la réplication des quatre sérotypes du virus in vitro, chez</p>

la souris, chez les primates, chez les moustiques *Aedes aegypti* et chez l'homme.

**Figure 1 : Diagramme de la structure génétique des 4 souches vaccinales de QDENG A**



*Abbréviations : C, capsid ; E, enveloppe ; NS1/3/5, protéine non structurale 1/3/5 ; NS2A/2B/4A/4B, protéine non structurale NS2A/2B/4A/4B ; prM, pré-membrane ; TDV-1/2/3/4, sérotype de la dengue 1/2/3/4.*

Les protéines structurales de chacun des quatre sérotypes constituent un élément clé de QDENG A et sont importantes pour déclencher des réponses immunitaires protectrices spécifiques au sérotype et à réaction croisée. Les protéines non structurales du virus de la dengue, également incluses dans la conception de QDENG A, sont cruciales pour la réponse immunitaire à médiation cellulaire protectrice et provoquant une réponse immunitaire humorale. Le principal mécanisme d'action de QDENG A consiste à se répliquer localement et à susciter des réponses immunitaires humorales et cellulaires contre les quatre sérotypes du virus de la dengue, notamment des anticorps neutralisants ciblant les protéines E et PrM visant à inactiver le virus et à prévenir la pénétration des cellules hôtes et la réplication virale dans ces dernières.

QDENG A active ainsi plusieurs bras du système immunitaire, y compris des anticorps de liaison, des anticorps fixant le complément, des anticorps fonctionnels dirigés contre la protéine non structurale 1 (NS1) et des réponses immunitaires à médiation cellulaire (CD4+, CD8+ et cellules NK). Il a été démontré que NS1 a un rôle dans le développement d'une dengue sévère en causant une hyperperméabilité endothéliale, des fuites vasculaires et une hémocoagulation, caractéristiques de la dengue hémorragique (DHF) et de la dengue avec syndrome de choc (DSS). La réponse médiée par les lymphocytes T à l'infection par la dengue a également été documentée. QDENG A provoque une réponse des lymphocytes T CD4+ et CD8+ chez les vaccinés, constituant une troisième ligne de défense pour éliminer l'infection par le virus de la dengue avant qu'elle ne puisse induire une maladie grave. Ces réponses à médiation cellulaire sont fortes contre les protéines structurales et non structurales, y compris NS3 et NS5 pour tous les sérotypes. Les lymphocytes T CD4+ contrôlent l'infection virale en améliorant les réponses des lymphocytes T, B et CD8+, en produisant des cytokines inflammatoires et antivirales, et en favorisant la réponse immunitaire mémoire. Les lymphocytes T CD8+ contrôlent l'infection virale par cytotoxicité directe et par cytokines pro-inflammatoires, telles que l'IFN $\gamma$  et le facteur de nécrose tumorale TNF- $\alpha$ .

**Information au niveau international**

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :  
 – En Europe :

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La prise en charge dans l'Union européenne est non applicable de manière générale, la population concernée par la vaccination par QDENGGA dans l'UE à ce jour étant essentiellement des voyageurs.</li> <li>• L'Italie propose pour les voyageurs quittant la région de Lazio (où se trouve Rome) et se rendant en zone endémique ou épidémique, une prise en charge à 50% sur le PFHT. Dans cette région mais également en Lombardie, QDENGGA est entièrement pris en charge pour les sujets ayant contracté un cas autochtone de dengue.</li> </ul> <p>– Pour les Etats-Unis : pas d'AMM.</p>
<b>Evaluation par la Commission</b>	<p>– Calendrier d'évaluation :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Date d'examen : 11 juin 2025.</li> <li>• Date d'adoption : 25 juin 2025.</li> </ul> <p>– Contributions de parties prenantes : Non</p> <p>– Expertise externe : Oui</p>

## 2. Environnement médical

### 2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

#### Description de la maladie

La dengue est une maladie virale à transmission vectorielle causée par un arbovirus (arbovirose). Le virus est transmis à l'être humain lors de piqûres par des moustiques femelles, du genre *Aedes*. 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 génétiques, même s'ils ont plusieurs antigènes structuraux communs. L'infection à un sérotype induit habituellement une immunité à vie à ce sérotype, mais seulement une protection croisée temporaire vis-à-vis des autres sérotypes. Par ailleurs, une infection ultérieure par un autre sérotype de la dengue augmente le risque de complications graves.

La maladie touche indifféremment les nourrissons, les jeunes enfants et les adultes. Il n'y a pas de transmission interhumaine directe<sup>5</sup>.

#### Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

La dengue est asymptomatique dans 50 à 90 % des cas (ce pourcentage étant variable selon les épidémies)<sup>6</sup>. La dengue « classique » se manifeste brutalement dans les 3 à 14 jours (4 à 7 jours en moyenne) qui suivent la piqûre par le moustique.

La forme « classique » se manifeste par un syndrome grippal, avec la survenue d'une forte fièvre, de début brutal. Elle est souvent accompagnée de frissons, de maux de tête, de douleurs rétro-orbitaires, de nausées, de vomissements, de douleurs articulaires et musculaires et d'éruptions cutanées. Les symptômes persistent deux à sept jours, et l'évolution est le plus souvent favorable au bout de quelques jours. La convalescence peut s'étendre sur environ deux semaines. La dengue « classique », bien que fort invalidante, n'est pas considérée comme une maladie sévère<sup>7</sup>.

Chez certains patients, le tableau clinique de la maladie peut évoluer vers une dengue sévère. La forme sévère (ou dengue grave) survient dans moins de 1 à 5 % des cas symptomatiques. Elle est caractérisée par une augmentation de la perméabilité vasculaire, pouvant conduire à un état de choc

<sup>5</sup> Ministère du travail, de la santé et des solidarités. Dengue [En ligne]. Paris: Ministère du travail, de la santé et des solidarités ; 2024. <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-vectorielles-et-zoonoses/article/dengue>

<sup>6</sup> Santé publique France. Dengue [En ligne]. Saint-Maurice: SPF; 2024. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-transmission-vectorielle/dengue>

<sup>7</sup> Institut Pasteur. Dengue [En ligne]. Paris: Institut Pasteur; 2023. <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/dengue>

et des hémorragies pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Une hospitalisation est souvent nécessaire en cas de dengue sévère. La dengue sévère peut se présenter sous deux formes cliniques :

- La dengue hémorragique : cette forme représente environ 1 % des cas de dengue dans le monde. En plus des douleurs abdominales sévères et des vomissements persistants, les symptômes associés sont des hémorragies multiples, particulièrement gastro-intestinales, cutanées et cérébrales. Chez les enfants de moins de quinze ans notamment, un état de choc hypovolémique (état de choc provoqué par une baisse importante du volume sanguin total) peut s'installer. Il se caractérise par un refroidissement des extrémités, une peau moite et un pouls imperceptible signalant une défaillance circulatoire qui peut, sans perfusion, aboutir au décès du malade.
- La dengue avec syndrome de choc : cette forme de dengue est mortelle et se caractérise par i) un collapsus circulatoire, c'est-à-dire une défaillance profonde de la fonction circulatoire et ii) une défaillance multiviscérale, c'est-à-dire une dégradation rapide de la fonction de plusieurs organes.

Les situations à risque de dengue grave sont la grossesse (en particulier au troisième trimestre), les âges extrêmes (âge < 2 ans et grand âge), l'immunodépression, les pathologies chroniques comme le diabète, l'obésité, l'insuffisance cardiaque, l'asthme, les hépatopathies chroniques et les syndromes drépanocytaires majeurs (génotypes SS ou SC ou S Béta-thalassémie). Aux Antilles et en Guyane, la drépanocytose est associée à un surrisque de formes graves et de décès au cours de la dengue. Une surveillance particulière des personnes atteintes de syndrome drépanocytaire majeur est donc requise lors des épidémies de dengue.

Certaines situations sont à risque de forme grave en raison d'un risque hémorragique accru : l'hémophilie, les thrombocytopathies, les traitements par anticoagulant ou anti-agrégant plaquettaire, la prise d'aspirine, d'anti-inflammatoire non stéroïdien, une chirurgie récente, un traumatisme ou un accident de la voie publique récent<sup>8</sup>.

Sangkaew et al. rapportent dans une méta-analyse les risques de forme sévère de dengue, associés à certaines comorbidités. Dans cette étude, il est retrouvé que le risque associé au diabète était de 4,38 (OR, IC à 95 % : 2,58 – 7,43) ; l'hypertension artérielle était associée à un risque de 2,19 (OR, IC à 95 % : 1,36 – 3,53) ; les maladies rénales étaient associées à un risque de 4,67 (OR, IC à 95 % : 2,21 – 9,68) et les maladies cardiaques à un risque de 2,79 (OR, IC à 95 % : 1,04 – 7,50)<sup>9</sup>.

A noter que l'on parle de dengue « primaire » lors d'une première infection par l'un des quatre sérotypes viraux de la dengue. On parle de dengue « secondaire » quand un sujet est réinfecté par un autre sérotype viral que le premier. Le risque de développer une forme grave (notamment une dengue hémorragique) est plus important lors d'une dengue secondaire que lors d'une dengue primaire. Un individu est susceptible d'être infecté par chacun des quatre sérotypes de la dengue tout au long de sa vie.

En termes de sévérité, les données d'une méta analyse indiquent que les infections par le sérotype DENV-3 sont les plus grandes pourvoyeuses de cas graves lors d'une primo-infection à la dengue en Asie du Sud-Est. Lors des infections secondaires, ce sont les sérotypes DENV-2 et DENV-4 qui sont associés à des formes sévères de dengue dans cette même région, et les sérotypes DENV-2 et DENV-3 dans les autres régions du monde<sup>10</sup>.

<sup>8</sup> Agence régionale de santé Martinique. Signes et symptômes de la dengue. Fort de France: ARS Martinique; 2023. <https://www.martinique.ars.sante.fr/media/116225/download?inline>

<sup>9</sup> Sangkaew S, Ming D, Boonyasiri A, Honeyford K, Kalayanaroj S, Yacoub S, et al. Risk predictors of progression to severe disease during the febrile phase of dengue: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2021;21(7):1014-26. [http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099\(20\)30601-0](http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099(20)30601-0)

<sup>10</sup> Soo KM, Khalid B, Ching SM, Chee HY. Meta-analysis of dengue severity during infection by different dengue virus serotypes in primary and secondary infections. *PLoS One* 2016;11(5):e0154760. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0154760>

## Épidémiologie

En France métropolitaine, l'implantation du vecteur *Aedes albopictus* progresse chaque année, avec 78 départements sur 96 colonisés au 1er janvier 2024. Dans ces départements, le risque d'une circulation autochtone de dengue à la suite de l'introduction du virus par un voyageur malade est possible. Le nombre de cas importés est variable d'une année à l'autre ; l'année 2023 a été une année où le nombre de cas a explosé (2 019 cas importés majoritairement de Martinique et de Guadeloupe), et le début de l'année 2024 a également été marqué par une augmentation très importante des cas importés (2 271 cas importés entre le 1er janvier et le 30 avril 2024). A ce jour, 82 cas de dengue autochtone ont été recensés. Après une circulation des sérotypes viraux DENV-1 et DENV-2 entre 2010 et 2018, l'année 2022 a été la première année d'introduction du sérotype DENV-3 sur le territoire métropolitain.

Dans les DROM-COM, en l'état actuel des indicateurs épidémiologiques communiqués par les antennes de Santé publique France en région :

- Mayotte n'est pas considérée comme une région d'endémie de dengue ; néanmoins les données issues de l'étude MayCoV en 2021 retrouvent une séroprévalence de 66 % en population générale à la suite de l'épidémie survenue en 2019/2020. Lors de cette dernière épidémie, le taux d'incidence était de 1 540 cas pour 100 000 habitants avec un taux d'hospitalisation de 9,8 % ; le fardeau de la dengue concernait surtout les sujets adultes. Le taux d'incidence des cas confirmés le plus élevé était observé dans la tranche d'âge de 70 à 74 ans. Le pic d'hospitalisations était observé chez les sujets âgés de 20 à 40 ans, avec un taux d'hospitalisation le plus élevé chez les sujets âgés de plus de 60 ans (17 %), suivi de celui des sujets âgés de 17 à 60 ans (9,7 %). Il est à noter que la population de Mayotte est essentiellement jeune. Les décès concernaient uniquement les adultes (25 à 73 ans), avec un taux de létalité de 0,18 %. Plus de la moitié des décès (62,5 %, n=5) survenaient chez des sujets présentant des comorbidités (diabète, insuffisance rénale chronique dialysée, drépanocytose, cardiopathie, obésité, splénectomie).
- La Réunion est considérée aujourd'hui comme une zone endémo-épidémique de dengue. D'après une étude de 2014, réalisée sur des prélèvements de sang obtenus en 2008, une séroprévalence de 3,1 % a été retrouvée. Cette séroprévalence serait aujourd'hui plus élevée après les quatre vagues épidémiques survenues à La Réunion (2018-2021). Une modélisation calibrée sur les données issues des deux vagues épidémiques de 2018 et 2019 estime la séroprévalence à 41 % après ces deux vagues. Durant ces quatre vagues épidémiques, le fardeau de la dengue était surtout retrouvé chez l'adulte. L'âge médian des cas hospitalisés variait entre 55 et 63 ans au cours des 4 épidémies. La proportion des sujets âgés de 17 à 60 ans était la plus élevée (67,1 %) parmi les cas confirmés. Néanmoins, le taux d'hospitalisation le plus élevé était retrouvé chez les sujets âgés de plus de 60 ans (9,9 %). A noter que la proportion la plus élevée de cas sévères, de DHF ou de décès, concernait les sujets âgés de plus de 60 ans (respectivement 49 %, 54 % et 71 %), suivis des sujets âgés de 17 à 60 ans (respectivement 45 %, 44 % et 27 %). Parmi les cas graves, 77 % présentaient des comorbidités. En termes de comorbidités, les sujets âgés de plus de 60 ans étaient les plus touchés, avec 63 % des cas hospitalisés présentant des comorbidités dans cette tranche d'âge, suivis des sujets de la tranche d'âge de 17 à 60 ans (34 %). Le taux de sévérité le plus élevé concernait les sujets de plus de 60 ans (23,6 %) parmi les cas hospitalisés présentant des comorbidités. Ce taux était similaire entre les enfants de 6 à 16 ans (16 %) et les adolescents et adultes âgés de 17 à 60 ans (17,3 %). Les décès dans cette population comorbide concernaient uniquement les sujets adultes. Par ailleurs, lors de ces quatre vagues épidémiques, comparativement aux formes primaires de dengue, les formes secondaires étaient significativement associées à des proportions plus élevées de formes sévères (30 % vs 20 %,  $p = 0,0015$ ), à des maculopathies post-dengue ( $p = 0,006$ ) et à une létalité plus élevée (0,22 % vs 0,09 %,  $p = 0,004$ ). Les cas mortels

de dengue survenaient principalement au cours des formes secondaires de dengue et chez les personnes présentant de multiples comorbidités.

- Aux Antilles, la séroprévalence était de 93,5 % chez les adultes âgés de 18 à 70 ans dans une étude chez les donneurs de sang publiée en 2011. Il n'y a pas de données de séroprévalence disponibles chez les moins de 18 ans. Aux Antilles, lors de la dernière épidémie, le fardeau de la dengue concernait à la fois les enfants et les adultes. En Martinique, ce sont les enfants âgés de moins de 14 ans (avec un pic chez les enfants de 5 à 10 ans), qui allaient le plus consulter aux urgences pour suspicion de dengue (40,7 %). En Guadeloupe, Saint-Martin et Saint-Barthélemy, ce sont les sujets de 15 à 65 ans qui allaient le plus aux urgences (60,4 %) avec un pic chez les enfants de 10 à 15 ans en Guadeloupe. Le taux d'hospitalisation pour dengue après passage aux urgences était de 23,3 % en Martinique et de 14 % en Guadeloupe. Dans les deux territoires, les taux de sévérité parmi les cas hospitalisés étaient respectivement de 7,8 % et de 28 %. Parmi les cas graves, 11/30 étaient des cas pédiatriques en Martinique et 24/55 en Guadeloupe. Neuf décès étaient en lien avec la dengue en Martinique (taux de létalité de 0,06 %) versus 10 en Guadeloupe (taux de létalité de 0,08 %). La surveillance de la dengue en routine aux Antilles ne permet pas de décliner les indicateurs épidémiologiques chez les personnes comorbides et drépanocytaires.
- En Guyane, la séroprévalence en population générale était de 73,1 % dans une étude réalisée en 2017 ; avec une séroprévalence de 52,8 % (IC à 95 % : 47,1 - 58,3) chez les enfants âgés de 2 à 14 ans et de 76,9 % (IC à 95 % : 71,6 – 81,4) dans la tranche d'âge des 15 à 24 ans. Lors de la dernière épidémie de 2023/2024, le fardeau de la dengue concernait à la fois les enfants et les adultes avec 63,3 % des cas confirmés qui étaient retrouvés chez des sujets âgés de 17 à 60 ans, suivis des sujets âgés de 6 à 16 ans (25,1 %). En revanche, le taux d'hospitalisation le plus élevé concernait les enfants de moins de 6 ans (17,8 %) et les taux de sévérité et de létalité les plus élevés concernaient les sujets les plus âgés (plus de 60 ans), suivis des sujets âgés de 17 à 60 ans. Concernant les comorbidités, 46,2 % des sujets comorbides hospitalisés pour dengue concernaient les sujets âgés de 17 à 60 ans, avec le taux de sévérité le plus élevé (13,3 %). Les décès chez les personnes avec comorbidités étaient survenus uniquement chez les sujets adultes.
- Lors de la dernière épidémie de 2023/2024, en Guyane, ce sont les sérotypes DENV-3 (55 %) et DENV-2 (45 %) qui circulaient majoritairement ; aux Antilles, l'épidémie était majoritairement liée au sérotype DENV-2, mais les sérotypes DENV-1 et DENV-3 ont également été identifiés en Guadeloupe. Trois sérotypes (DENV-1, -2 et -3) ont déjà circulé à Mayotte et La Réunion. Le sérotype DENV-2 est le sérotype circulant identifié à La Réunion pour la saison 2024.
- A noter que la Guadeloupe est de nouveau en situation épidémique depuis le 14/11/2024 avec le sérotype DENV-3 qui circule de façon majoritaire. C'est la première fois depuis le début de la surveillance de la dengue en Guadeloupe que le sérotype DENV-3 est majoritairement identifié, soit depuis plus de 20 ans. Par ailleurs, les résultats d'une étude réalisée dans 3 hôpitaux aux Antilles (sur la période de 2005 à 2013) et dans un hôpital de Cayenne (pour l'année 2013) permettent de conclure que les enfants drépanocytaires ont significativement plus de risque de présenter i) des complications cliniques liées à la dengue, ii) des formes sévères de dengue et iii) des décès liés à la dengue, lors d'une dengue primaire, comparés aux enfants non drépanocytaires. Néanmoins, aucune donnée n'est disponible concernant les enfants drépanocytaires souffrant d'une dengue secondaire, ne permettant pas ainsi de comparer le risque associé à une dengue primaire versus une dengue secondaire chez les enfants drépanocytaires.

## 2.2 Prise en charge actuelle

Le traitement de la dengue est uniquement symptomatique. Il n'y a pas de traitement antiviral spécifique. Les symptômes associés à la maladie (douleurs, fièvre) sont traités avec des antalgiques.

### Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

#### → Traitements médicamenteux

L'indication du vaccin DENGVAXIA est limitée à la population séropositive au virus de la dengue, confirmée par test, chez les sujets âgés de 6 à 45 ans. De plus, le laboratoire Sanofi-Pasteur (fabricant et titulaire d'AMM) a déclaré l'arrêt de la commercialisation de DENGVAXIA au 31 mars 2024 en raison de la faible demande pour ce vaccin au niveau mondial. Ce vaccin n'est donc plus disponible sur le territoire.

#### → Traitements non-médicamenteux

La lutte antivectorielle reste le principal moyen de combattre la dengue<sup>2,11</sup>.

La prévention individuelle repose essentiellement sur les moyens de protection contre les piqûres de moustiques : répulsifs en spray ou crème, serpentins, diffuseurs électriques, vêtements longs, moustiquaires. Une protection est particulièrement nécessaire le jour, les moustiques (principalement les espèces *Aedes aegypti*, *Aedes albopictus*) piquant surtout la journée, essentiellement à l'extérieur des maisons, avec une activité plus importante en début de matinée et en fin de journée<sup>2,12</sup>.

### Conclusion

Il n'y a pas de comparateur cliniquement pertinent de QDENGGA dans l'indication de l'AMM, ou dans les recommandations de prévention de la dengue en vigueur.

## 2.3 Couverture du besoin médical

**Le besoin médical est donc actuellement non couvert. Il persiste un besoin médical de disposer d'un vaccin efficace dans la prévention de la dengue, en supplément des mesures de lutte antivectorielle et de lutte communautaire contre la dengue.**

## 3. Synthèse des données

Les données d'immunogénicité, d'efficacité et de tolérance disponibles à ce jour sont détaillées dans le RCP et dans les recommandations vaccinales du collège de la HAS relatives à l'utilisation du vaccin QDENGGA dans la stratégie de vaccination contre la dengue<sup>2</sup>.

### 3.1 Données disponibles

Le plan de développement clinique du vaccin TAK-003 est composé de 19 études (5 essais de phase I, 6 essais de phase II et 8 essais de phase III) portant sur plus de 27 000 sujets (19 980 sujets ayant

<sup>11</sup> [Note de synthèse : position de l'OMS sur les vaccins contre la dengue – mai 2024](#)

<sup>12</sup> Santé publique France. Dossier thématique : DENGUE. Prévenir la dengue

reçu une dose de vaccin TAK-003) provenant de régions endémiques et non endémiques de dengue, et couvrant une tranche d'âge de 1,5 à 60 ans. Le détail des études est présenté dans la recommandation de la HAS<sup>2</sup>.

Les études sont réparties de la manière suivante :

- 5 études de phase I : DEN-101, DEN-102, DEN-103, DEN-104 et DEN-105,
- 6 études de phase II : DEN-106, DEN-203, DEN-313, DEN-204, DEN-205 et DEN-210,
- 8 études de phase III : DEN-301, DEN-304, DEN-315, DEN-305, DEN-314, DEN-303 et DEN-307, DEN-308.

Huit études de phase I/II ont particulièrement contribué :

- au choix de la composition finale, de la voie d'administration et du schéma posologique final du vaccin TAK-003 (études DEN-101, DEN-102, DEN-103, DEN-104, DEN-106, DEN-203, DEN-205),
- au choix de la voie d'administration sous-cutanée (SC) (DEN-101 et DEN-102),
- au choix du schéma posologique (DEN-204),
- à évaluer la tolérance au vaccin TAK-003 (DEN-105).

Huit études de phase II/III ont contribué à la caractérisation de la réponse immunitaire induite par le vaccin TAK-003 (DEN-204, DEN-205, DEN-301, DEN-304, DEN-305, DEN-313, DEN-314, DEN-315).

Les études de phase III visaient à démontrer :

- L'efficacité vaccinale (EV), l'immunogénicité et la sécurité du vaccin dans une population de plus de 20 000 personnes à risque d'infection symptomatique par la dengue, chez des sujets âgés de 4 à 16 ans vivant dans des régions endémiques, séropositifs ou séronégatifs à l'inclusion (DEN-301) ;
- L'évaluation d'une dose de rappel administrée 36 mois après la première dose, chez des sujets adolescents et adultes au Mexique et aux Etats-Unis (DEN-303). Il est prévu que le suivi de la sécurité et de l'immunogénicité de cette dose se fasse jusqu'à 6 mois après son administration. Jusqu'à 600 sujets précédemment vaccinés dans les essais DEN-304 et DEN-315 doivent être inclus. Ces données ne sont à ce jour pas disponibles ;
- L'extrapolation de l'efficacité vaccinale aux adultes vivant dans des régions non endémiques via les résultats d'immunogénicité, ainsi que l'homogénéité des lots dans l'immunogénicité du vaccin TAK-003 (DEN-304) ;
- L'efficacité vaccinale, lorsque le vaccin TAK-003 est administré après 2 ans de conservation (DEN-307) ;
- L'immunogénicité et la sécurité, lorsque le vaccin TAK-003 est coadministré avec le vaccin contre la fièvre jaune (DEN-305) ou le vaccin contre l'hépatite A (DEN-314), ou le vaccin contre le papilloma virus humain (HPV) (DEN-308).

## 3.2 Immunogénicité

Au cours du développement clinique du vaccin TAK-003, l'évaluation de l'immunogénicité induite par le vaccin incluait l'immunité à médiation humorale et cellulaire.

### 3.2.1 Immunité à médiation humorale du vaccin TAK-003 dans les régions endémiques

Cf. recommandation HAS « Stratégie de vaccination contre la dengue - Place du vaccin Qdenga »<sup>2</sup>.

### 3.2.2 Immunité à médiation humorale du vaccin TAK-003 dans les régions non endémiques

Cf. recommandation HAS « Stratégie de vaccination contre la dengue - Place du vaccin Qdenga »<sup>2</sup>.

### 3.2.3 Corrélat de protection

Dans une approche descriptive pour évaluer l'existence d'un potentiel corrélat de protection, les MGT de l'étude de phase III DEN-301 ont été comparées globalement et par statut sérologique à l'inclusion, chez les « cas » (c'est-à-dire les sujets ayant eu une dengue virologiquement confirmée (DVC) jusqu'à 18 mois après la deuxième dose) et chez les « témoins » (c'est-à-dire les sujets n'ayant pas eu de DVC sur la période des 18 mois). Le sous-groupe utilisé pour les analyses de corrélat de protection issu de la population *per protocol* incluait 1 404 sujets dans le groupe placebo et 2 603 sujets dans le groupe TAK-003.

Les analyses préliminaires réalisées sur la mise en évidence d'un corrélat de protection n'ont pas permis d'établir de seuil clair de titres d'Ac anti-dengue protecteurs.

Néanmoins, les résultats issus d'une analyse exploratoire basée i) sur les titres d'Ac neutralisants obtenus à 4 mois de suivi (*i.e.* un mois après la seconde dose de vaccin) et ii) sur la survenue de dengue virologiquement confirmée entre 4 mois et 18 mois post seconde dose, indiquent :

- Pour l'ensemble des sujets, les cas (dengues virologiquement confirmées) présentaient des taux de MGT statistiquement plus faibles que ceux observés chez les sujets témoins, quel que soit le sérotype ; et les titres en Ac neutralisants chez les cas et les témoins étaient statistiquement plus élevés dans le groupe TAK-003 comparés à ceux du groupe placebo, quel que soit le statut sérologique à l'inclusion.
- Chez les sujets séropositifs à l'inclusion, les cas vaccinés présentaient des taux de MGT statistiquement plus faibles que ceux observés chez les témoins vaccinés, quel que soit le sérotype ;
- Chez les sujets séronégatifs à l'inclusion, la différence de MGT des Ac neutralisants entre les cas et les témoins n'était pas statistiquement significative, et ce pour les 4 sérotypes. **Chez les sujets séronégatifs vaccinés, les sujets avec DVC présentaient des taux de MGT similaires aux sujets séronégatifs vaccinés sans DVC (témoins). Ceci démontre l'absence de corrélat de protection chez les sujets séronégatifs** (cf. Tableau 1)

En synthèse, ces données indiquent qu'il y a une association entre les MGT d'anticorps neutralisants et la prévention des DVC chez les sujets séropositifs, **mais cette association n'est pas retrouvée chez les sujets séronégatifs.**

Tableau 1 : Essai DEN-301 : Synthèse des MGT des anticorps neutralisants contre la dengue, par sérotype, dans les groupes cas et témoins, au mois 4 – Etude cas-témoins nichée (sous-groupe d'immunogénicité *per protocol*)

	Sérotype	Cas/Témoins	Placebo	TAK-003
Global			N=1404	N=2603
	DENV-1	Cas	46,0 (33,4 - 63,3)	371,8 (288,9 - 478,4)
		Témoins	140,1 (118,2 - 166,1))	1064,9 (986,4 - 1149,7)
	DENV-2	Cas	75,4 (54,2 - 105,0)	1958,6 (1634,5 - 2347,0)
		Témoins	217,8 (183,3 - 258,7)	3658,8 (3491,0 - 3834,7)
	DENV-3	Cas	36,4 (27,3 - 48,5)	319,6 (256,4 - 398,3)
		Témoins	116,0 (98,7 - 136,4)	992,9 (929,9 - 1060,1)
	DENV-4	Cas	41,2 (30,5 ; 55,7)	394,3 (300,1 ; 518,2)

		Témoins	86,4 (74,5 ; 100,2)	627,5 (590,8 ; 666,6)
<b>Séropositifs</b>			N=1020	N=1870
	DENV-1	Cas	101,0 (70,8 - 144,1)	568,3 (421,5 - 766,3)
		Témoins	458,5 (386,7 - 543,5)	2135,7 (1975,5 - 2308,9)
	DENV-2	Cas	190,8 (136,5 - 266,5)	2083,4 (1654,9 - 2622,9)
		Témoins	778,0 (664,0 - 911,4)	4916,3 (4663,6 - 5182,7)
	DENV-3	Cas	73,5 (53,3 - 101,4)	459,9 (353,3 - 598,6)
		Témoins	360,3 (306,9 - 423,1)	1780,4 (1663,9 - 1905,0)
	DENV-4	Cas	87,0 (62,4 - 121,4)	719,3 (530,0 - 976,2)
Témoins		241,9 (208,5 - 280,7)	1124,3 (1061,2 - 1191,1)	
<b>Séronégatifs</b>			N=384	N=733
	DENV-1	Cas	5,2 (4,8 - 5,6)	164,5 (116,3 - 232,7)
		Témoins	6,1 (5,6 - 6,7)	183,2 (167,6 - 200,3)
	DENV-2	Cas	5,8 (4,9 - 6,8)	1739,5 (1288,8 - 2347,9)
		Témoins	7,5 (6,6 - 8,6)	1733,2 (1615,7 - 1859,4)
	DENV-3	Cas	5,2 (4,8 - 5,6)	158,8 (117,8 - 214,0)
		Témoins	5,8 (5,3 - 6,4)	226,7 (210,3 - 244,4)
	DENV-4	Cas	5,2 (4,8 - 5,6)	124,2 (91,7 - 168,3)
Témoins		5,7 (5,2 - 6,2)	143,6 (133,2 - 154,8)	

Source : CSR DEN-301 – Tableau 11 [www](http://www)

### 3.2.4 Immunobridging

Le vaccin TAK-003 est indiqué pour la prévention de la dengue chez des sujets à partir de 4 ans. Le développement clinique de TAK-003 a concerné des sujets âgés de 1,5 à 60 ans résidant dans des régions endémiques et non endémiques. **Il n'y a pas eu d'essais cliniques effectués chez les sujets âgés de plus de 60 ans.**

L'essai pivotale DEN-301 a été conduit chez des sujets âgés de 4 à 16 ans résidant dans des régions endémiques de la dengue, afin de permettre l'inclusion d'une proportion suffisamment importante de sujets séronégatifs à l'inclusion, et de colliger suffisamment de cas de DVC pour les analyses des différents sous-groupes. En effet, cette tranche d'âge est considérée comme moins exposée à la dengue que les sujets adultes, qui sont considérés comme plus exposés.

**Ainsi, l'extension de l'indication à la catégorie des sujets âgés de 18 à 60 ans repose sur les données d'immunogénicité disponibles chez les sujets plus jeunes, via une analyse d'immunobridging.**

Cette analyse d'immunobridging a été réalisée chez les sujets séronégatifs dans un premier temps, puis sur l'ensemble des sujets inclus, indépendamment de leur statut sérologique à l'inclusion. Il n'y a pas eu d'analyse réalisée spécifiquement chez les sujets séropositifs.

Dans un premier temps, l'analyse primaire d'immunobridging a comparé les données de réponse immunitaire chez les sujets séronégatifs entre l'essai DEN-301 (enfants et adolescents âgés de 4 à 16 ans en régions endémiques) et l'essai DEN-304 (sujets adultes âgés de 18 à 60 ans vivant en région non endémique ; les données des 3 groupes TAK-003, correspondants aux 3 lots de TAK-003, ont été

combinées). Pour ces deux essais, les données d'immunogénicité obtenues à 4 mois (1 mois après la seconde dose du vaccin) et à 9 mois (6 mois après la seconde dose du vaccin) ont été utilisées.

Les analyses ont concerné les données d'immunogénicité basées sur le MNT<sub>50</sub> validé des sujets vaccinés, recueillies 1 mois après la deuxième dose (mois 4 ; analyse primaire) et 6 mois après la seconde dose (mois 9 ; analyse complémentaire).

Cette analyse primaire d'*immunobridging* est limitée aux sujets séronégatifs pour l'essai DEN-301 pour minimiser l'influence des facteurs de confusion. L'exposition à la dengue augmente avec l'âge dans les régions endémiques et est connue pour induire positivement des réponses immunes correspondantes, à la fois dans la qualité et dans l'importance. L'exclusion des sujets séropositifs pour cette analyse est appropriée, car cela assure une comparabilité des 2 populations (sujets âgés de 4 à 16 ans pour DEN-301 et sujets âgés de 18 à 60 ans pour DEN-304) sauf pour l'âge.

Le principe scientifique de l'analyse était de démontrer des niveaux similaires de réponse immunitaire dans les deux populations des essais et ainsi de conclure à des niveaux similaires de protection attendue.

Les différences moyennes des MGT entre la tranche d'âge de 4 à 16 ans (DEN-301) et la tranche d'âge de 18 à 60 ans (DEN-304) ont été estimées à l'aide d'un modèle d'analyse de variance (ANOVA) avec des logarithmes naturels de titres comme variable de réponse et le groupe d'âge comme facteur. La non-infériorité était conclue pour un sérotype donné, si la limite supérieure de l'IC à 95 % respectif pour le rapport des MGT était inférieure à 2. Cette marge de non-infériorité était conforme au critère d'équivalence pour les analyses d'homogénéité d'un lot à l'autre dans DEN-304 et a été choisie afin de tenir compte de la variabilité inhérente au vaccin TAK-003 au test MNT50 pour déterminer la réponse immunitaire et à l'individu. **La non-infériorité globale de la réponse immunitaire était conclue si la non-infériorité était démontrée pour les 4 sérotypes.** LeFevre *et al.* rapportent les résultats de cet *immunobridging* en 2023<sup>13</sup>.

Au mois 4 (1 mois après la seconde vaccination), à la suite d'une analyse primaire, **le critère de non-infériorité était atteint pour les sérotypes DENV-1, DENV-2 et DENV-4, mais non atteint pour le sérotype DENV-3 avec une limite supérieure de l'IC à 95 % de 2,04.** Les MGT des Ac dirigés contre le sérotype DENV-3 étaient significativement plus faibles dans le groupe d'âge de 18 à 60 ans que dans le groupe d'âge des 4 à 16 ans (respectivement 128,9 [IC à 95 % : 115,0 – 144,4] vs 228,0 [IC à 95 % : 209,2 – 248,5]) (cf. Tableau 2).

Une analyse secondaire des MGT sur les données obtenues à 9 mois a montré que **le critère de non-infériorité était atteint pour les quatre sérotypes vaccinaux**, les limites supérieures de l'IC à 95 % pour les rapports de MGT n'ayant pas dépassé 1,18.

La non-infériorité globale de la réponse immunitaire pour les quatre sérotypes entre les personnes âgées de 4 à 16 ans (DEN-301) et celles âgées de 18 à 60 ans (DEN-304) n'a pas pu être conclue statistiquement dans l'analyse primaire à 4 mois selon le critère prédéfini. Toutefois, l'analyse complémentaire à 9 mois a démontré une non-infériorité.

Dans un second temps, l'analyse d'*immunobridging* a été réalisée sur l'ensemble des sujets inclus, c'est-à-dire l'ensemble des sujets séropositifs et séronégatifs de l'essai DEN-301, versus l'ensemble des sujets séropositifs et séronégatifs de l'essai DEN-304. De la même façon que ce qui a été observé précédemment chez les sujets séronégatifs, à 4 mois, le critère de non-infériorité était atteint pour les sérotypes DENV-1, DENV-2 et DENV-4 (limite supérieure de l'IC à 95% < 2 pour le ratio des GMT),

<sup>13</sup> LeFevre I, Bravo L, Folschweiller N, Medina EL, Moreira ED, Nordio F, et al. Bridging the immunogenicity of a tetravalent dengue vaccine (TAK-003) from children and adolescents to adults. NPJ Vaccines 2023;8:75. <http://dx.doi.org/10.1038/s41541-023-00670-6>

mais non atteint pour le sérotype DENV-3 avec une limite supérieure de l'IC à 95 % de 2,42. En revanche, à 9 mois, le critère de non-infériorité était atteint pour les 4 sérotypes.

Compte tenu de la variabilité générale des MGT ainsi que de l'absence d'un corrélat établi de protection (y compris dans l'analyse des données de l'essai DEN-301), **c'est sur la base de ces résultats d'immunobridging, que le laboratoire Takeda revendique l'indication proposée du vaccin TAK-003 pour prévenir la dengue causée par tout sérotype du virus de la dengue chez les personnes à partir de 4 ans, ie incluant la population adulte.**

Tableau 2 : MGT des anticorps neutralisants contre la dengue pour chaque sérotype : comparaison entre les personnes âgées de 4 à 16 ans (DEN-301) et celles âgées de 18 à 60 ans (DEN-304) – chez les sujets séronégatifs à l'inclusion (PPS + sujets séropositifs à l'inclusion)

Visites dans l'étude et sérotype	Statistiques	A : 4 à 16 ans DEN-301 N = 702	B : 18 à 60 ans DEN-304 N = 379	Comparaison A vs B
<b>Analyse primaire à 4 mois</b>				
DENV-1	n évalué	641	367	-
	MGT (IC à 95 %)	184,2 (165,9 - 204,6)	268,1 (233,5 - 307,9)	0,69 (0,58 - 0,82)
DENV-2	n évalué	641	367	-
	MGT (IC à 95 %)	1730,2 (1603,1 - 1867,3)	2956,9 (2673,4 - 3270,4)	0,59 (0,52 - 0,66)
DENV-3	n évalué	641	367	-
	MGT (IC à 95 %)	228,0 (209,2 - 248,5)	128,9 (115,0 - 144,4)	<b>1,77 (1,53 - 2,04)</b>
DENV-4	n évalué	641	367	-
	MGT (IC à 95 %)	143,9 (132,8 - 156,0)	137,4 (123,5 - 152,9)	1,05 (0,92 - 1,20)
<b>Analyse secondaire à 9 mois</b>				
DENV-1	n évalué	607	353	-
	MGT (IC à 95 %)	87,8 (77,8 - 99,2)	141,7 (120,9 - 166,1)	0,62 (0,51 - 0,76)
DENV-2	n évalué	607	355	-
	MGT (IC à 95 %)	929,4 (851,7 - 1014,1)	1403,3 (1251,9 - 1572,9)	0,66 (0,57 - 0,76)
DENV-3	n évalué	607	355	-
	MGT (IC à 95 %)	71,7 (65,4 - 78,6)	73,1 (64,8 - 82,4)	<b>0,98 (0,84 - 1,14)</b>
DENV-4	n évalué	607	354	-
	MGT (IC à 95 %)	64,0 (58,2 - 70,4)	63,5 (56,0 - 71,9)	1,01 (0,86 - 1,18)

Source : Dossier soumis à la CTV par le laboratoire Takeda – Section 8.7 Immunobridging

- ➔ L'immunogénicité du vaccin TAK-003 a été évaluée au cours de l'essai DEN-301, uniquement chez des sujets âgés de 4 à 16 ans. Le titulaire de l'AMM justifie l'indication proposée de TAK-003 dans la prévention de la dengue causée par tout sérotype de la dengue **chez les sujets à partir de l'âge de 4 ans**, sur la base de résultats obtenus à partir d'une analyse *d'immunobridging*.
- ➔ Les données d'immunogénicité obtenues chez des enfants et adolescents âgés de 4 à 16 ans, séronégatifs à l'inclusion, résidant en régions endémiques (essai DEN-301) ont été comparées aux données obtenues chez des sujets adultes âgés de 18 à 60 ans, séronégatifs à l'inclusion, résidant en zone non endémique (essai DEN-304) pour démontrer une non-infériorité de la réponse immune chez ces derniers.

- ➔ Cette analyse révèle, en analyse primaire réalisée sur la base des données obtenues à 4 mois post première dose, que **la non-infériorité globale de la réponse immunitaire n'a pas été statistiquement démontrée**, entre les deux groupes, car la borne supérieure de l'IC à 95% pour le sérotype DENV-3 (1,53 – 2,04) dépassait marginalement la limite de non-infériorité fixée à 2. Toutefois, **cette non-infériorité a été démontrée sur la base des données obtenues à 9 mois à la suite d'une analyse secondaire**. C'est sur la base de ces données que le laboratoire Takeda conclut à la non-infériorité globale des réponses immunes, et revendique, une indication du vaccin TAK-003 dans la population adulte.
- ➔ Il est noté néanmoins que les données obtenues chez les sujets séronégatifs dans l'essai DEN-301 ne permettent pas de retenir le taux d'Ac neutralisants comme un corrélat de protection.

### 3.2.5 Immunité à médiation cellulaire

Cf. recommandation HAS « Stratégie de vaccination contre la dengue - Place du vaccin Qdenga »<sup>2</sup>.

### 3.2.6 Persistance de l'immunogénicité

Une persistance à long terme de la réponse immunitaire humorale est notée dans l'essai pivotale de phase III DEN-301 chez des sujets âgés de 4 à 16 ans avec des niveaux de MGT qui restaient bien au-dessus des valeurs à l'inclusion à 51 mois de suivi, à la fois pour les sujets séropositifs et séronégatifs. Néanmoins, il est noté que le taux de séropositivité tétravalente diminuait dans le temps chez les sujets séronégatifs et qu'il avoisinait 76,2 % à M51 (vs 98,9 % chez les sujets séropositifs).

Les réponses immunes à médiation cellulaire ont quant à elles persisté jusqu'à 48 mois dans l'essai DEN-204. Il est à noter, cependant, que cette étude n'a concerné que 67 sujets âgés de 10 à 17 ans.

**En absence de corrélat de protection contre la dengue, il n'est pas possible de conclure sur l'impact que pourrait avoir cette persistance d'immunogénicité sur l'efficacité du vaccin TAK-003, ni sur la pertinence clinique.**

### 3.2.7 Conclusions sur l'immunogénicité du vaccin TAK-003

- Le vaccin contre la dengue TAK-003 induit une réponse immunitaire humorale et cellulaire, à la fois chez les sujets séropositifs et séronégatifs à l'inclusion, vivant en régions endémiques ou non endémiques de dengue ;
- La réponse en anticorps neutralisants était plus importante chez les sujets séropositifs que chez les sujets séronégatifs. Cette réponse immune était plus importante vis-à-vis du sérotype DENV-2, qui apparaît comme le sérotype vaccinal le plus immunogène. Ceci pourrait être expliqué par le fait que la souche vaccinale DENV-2 se réplique davantage *in vivo* que les 3 autres souches (DENV-1, -3 et -4) ;
- Les réponses immunes étaient plus faibles vis-à-vis des sérotypes vaccinaux DENV-3 et DENV-4, en particulier chez les sujets séronégatifs ;
- Globalement, un déclin progressif des titres en anticorps vis-à-vis des 4 sérotypes vaccinaux était observé au cours du temps, avec une tendance à la stabilisation dans le temps (phase de plateau), démontrant une persistance à long-terme (jusqu'au mois 51) des taux d'Ac à des niveaux légèrement au-dessus des niveaux d'Ac présents à l'inclusion. Dans l'ensemble, les niveaux d'Ac étaient plus faibles chez les sujets séronégatifs à l'inclusion. Ces données sont à corrélérer avec les données d'efficacité, en particulier pour les sérotypes viraux DENV-3 et 4 ;

- Chez les sujets séropositifs à l’inclusion, la séropositivité tétravalente (c’est-à-dire pour l’ensemble des 4 sérotypes) a été atteinte très rapidement chez 99,1 % des sujets, un mois après la première dose de vaccin (M1). Cette séropositivité tétravalente a persisté dans le temps avec un taux de 98,2 % à 51 mois de suivi. Chez les sujets séronégatifs à l’inclusion, la séropositivité tétravalente a été atteinte chez 99,5 % des sujets et uniquement à M4 (i.e. un mois après la seconde dose de vaccin), avec un déclin observé dans le temps (76,2 % à M51). Ce qui suggère que 23,8 % des sujets séronégatifs à l’inclusion, qui ont eu une séroconversion à l’ensemble des 4 sérotypes après la vaccination, perdent cette séropositivité tétravalente à 51 mois de suivi ;
- L’évolution des MGT des Ac neutralisants au cours du temps et les taux de séropositivité dans les régions non endémiques étaient similaires à ceux observés chez les sujets séronégatifs à l’inclusion dans les essais conduits dans les régions endémiques ;
- Les MGT à l’inclusion et tout au long du suivi étaient significativement les plus faibles dans le groupe d’âge des enfants âgés 4 à 5 ans, plus élevées chez ceux âgés de 6 à 11 ans et très élevées chez ceux âgés de 12 à 16 ans, mais l’évolution au fil du temps était similaire à celle de l’ensemble des sujets des régions endémiques dans chaque groupe d’âge ;
- Les analyses en sous-groupe n’ont pas montré de différence de la réponse immunitaire humorale selon les régions, ni un impact d’une éventuelle vaccination antérieure contre la fièvre jaune ou l’encéphalite japonaise sur l’immunogénicité du vaccin TAK-003 ;
- Les analyses préliminaires sur la mise en évidence d’un corrélât de protection n’ont pas permis d’établir de seuil clair de titres d’Ac anti-dengue protecteurs. Dans une étude cas-témoins nichée dans l’essai pivotale DEN-301, évaluant la relation entre le niveau des titres en anticorps neutralisants (à 4 mois) et la survenue de DVC (entre 4 et 18 mois), les résultats ont montré que les sujets séronégatifs vaccinés avec DVC (sujets cas) présentaient des taux de MGT similaires aux sujets séronégatifs vaccinés, sans DVC (sujets témoins). Ceci démontre l’absence de corrélât de protection chez les sujets séronégatifs.
- L’extension de l’indication de la vaccination aux sujets âgés de 18 à 60 ans en régions endémiques a été réalisée à l’aide d’une analyse d’immunobridging réalisée avec les données d’immunogénicité des sujets séronégatifs de l’essai DEN-310 (sujets âgés de 4 à 16 ans) et de l’essai DEN-304 (sujets âgés de 18 à 60 ans) au cours de laquelle la non-infériorité des titres d’Ac neutralisants dirigés contre le sérotype DENV-3 n’a pu être démontrée que sur les données d’immunogénicité à 9 mois, à la suite d’une analyse secondaire. La non-infériorité a été marginalement rejetée lors de l’analyse primaire sur les données à 4 mois ;
- Le vaccin TAK-003 induit une réponse cellulaire multifonctionnelle et croisée des lymphocytes T CD4+ et CD8+ contre les 4 sérotypes de la dengue, qui se maintient jusqu’à 3 ans avec une tendance à la réduction à long terme. Les réponses cellulaires sont majoritairement (85 %) dirigées contre les protéines non structurales du sérotype DENV-2. Une réactivité croisée significative contre les protéines non structurales de DENV-1, -3 et -4 directement proportionnelle à l’ampleur des réponses à DENV-2, mais à des niveaux nettement inférieurs, est observée.

## 3.3 Efficacité

### 3.3.1 Essai pivotal DEN-301

L'évaluation de l'efficacité vaccinale du vaccin TAK-003 est essentiellement basée sur les résultats de l'essai clinique pivotal DEN-301. Pour rappel, l'essai DEN-301 est un essai clinique de phase III, randomisé, contrôlé, en double aveugle, visant à évaluer l'immunogénicité, l'efficacité et la sécurité du vaccin TAK-003 administré par voie sous-cutanée à des enfants et adolescents âgés de 4 à 16 ans, vivant dans des régions d'Amérique Latine (Brésil, Colombie, République Dominicaine, Nicaragua et Panama) et d'Asie (Philippines ; Sri Lanka, Thaïlande), endémiques de dengue.

L'essai DEN-301 a commencé le 26 avril 2016 (date de signature du consentement éclairé du premier patient inclus). L'étude comprend 5 parties : parties 1, 2 et 3 pour l'ensemble des sujets et parties 4 et 5 uniquement pour les sujets âgés de 4 à 11 ans participant à la phase de rappel vaccinal (cf. schémas ci-dessous).

Au total, 20 099 sujets éligibles, âgés de 4 à 16 ans, séropositifs ou séronégatifs à la dengue au moment de l'inclusion, ont été randomisés selon un ratio 2 :1. Ils ont reçu deux doses de vaccin TAK-003 (13 401 sujets) ou deux doses de placebo (6 698 sujets) par voie sous-cutanée, dans la partie supérieure du bras.

A l'inclusion, les sujets ont été testés pour leur statut sérologique vis-à-vis de la dengue : la séropositivité à la dengue était définie par un titre en Ac neutralisants ( $MNT_{50}$ )  $\geq 10$ .

Les parties 1 et 2 de l'étude ont fait l'objet d'une surveillance active des cas de dengue virologiquement confirmée ou DVC (les sujets/tuteurs ont été contactés au moins une fois par semaine). Pendant cette période de surveillance active, tout sujet atteint d'une maladie fébrile (définie comme une température  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  pendant 2 jours sur 3 jours consécutifs) était invité à retourner au site clinique pour une évaluation de la dengue par l'investigateur de l'essai. Les épisodes fébriles ont été confirmés virologiquement par RT-PCR pour identifier les sérotypes viraux spécifiques.

La partie 3 de l'étude a fait l'objet d'une surveillance active modifiée, pour l'évaluation de la sécurité à long terme du vaccin TAK-003. Elle avait pour objectif de détecter les cas de dengue, de toute gravité, selon une approche basée sur la nécessité d'hospitalisation ou non. Les sujets/tuteurs étaient également contactés au moins une fois par semaine. Tout sujet présentant une maladie fébrile (définie comme une température  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  pendant 2 jours sur 3 jours consécutifs) était invité à retourner au site clinique pour évaluation de la dengue :

- Les sujets présentant une maladie fébrile, ne nécessitant pas d'hospitalisation étaient soumis à un dépistage de la dengue (par RT-PCR), sauf si une autre étiologie était confirmée en laboratoire ;
- Les sujets présentant une maladie fébrile nécessitant une hospitalisation, étaient suivis de la même façon qu'au cours de la surveillance active des parties 1 et 2.

Les parties 1, 2 et 3 de l'étude sont aujourd'hui terminées ; les parties 4 et 5 sont en cours et consistent au suivi des sujets ayant reçu une dose de rappel du vaccin TAK-003 ou de placebo, donnée 4 à 4,5 ans après la deuxième dose de vaccin TAK-003. A noter que l'évaluation de cette dose de rappel n'est réalisée que chez les sujets âgés de 4 à 11 ans au moment de l'inclusion dans l'étude DEN-301, et faisant partie de la population *per protocol*. Le suivi de ces sujets est prévu jusqu'à 2 ans post dose de rappel.

L'articulation des parties 1, 2, 3, 4 et 5 est présentée dans les figures 2 et 3 ci-dessous :

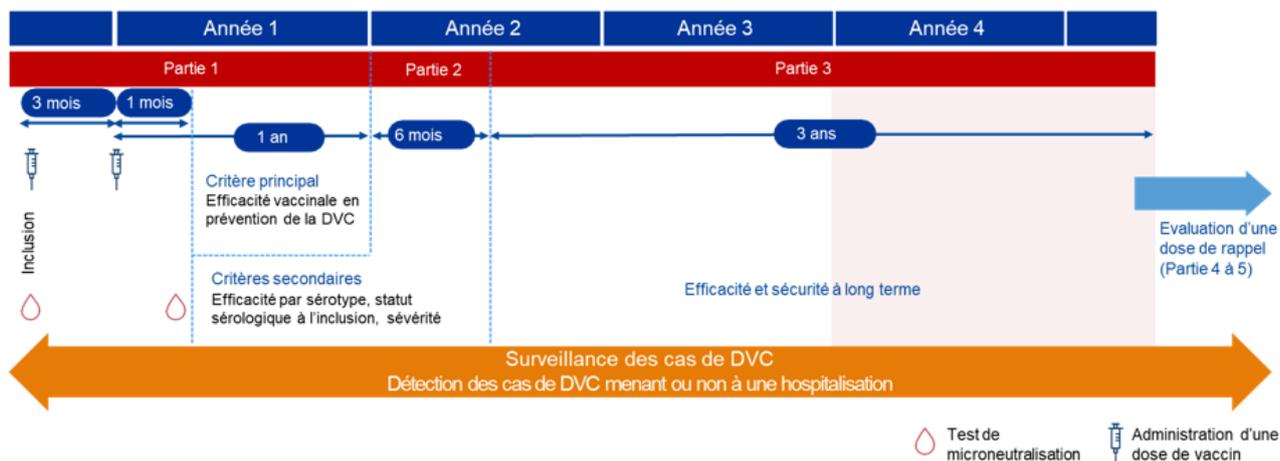


Figure 2 : Schéma de l'essai pivotal DEN-301

L'étude DEN-301 intègre l'évaluation de l'efficacité vaccinale aux temps  $t = 12$  mois, 18 mois, 24 mois, 36 mois et 54 mois après la deuxième dose. Les données d'efficacité à  $t = 57$  mois post première dose sont aujourd'hui disponibles. A ce titre, cette durée de suivi clinique de 57 mois (*ie* 4,75 ans) post vaccination est conforme aux préconisations indiquées dans les *guidelines* publiées par l'OMS<sup>14</sup>, indiquant qu'une durée de suivi **d'au moins 3 à 5 ans** après un schéma complet de vaccination contre la dengue devrait être mise en place au cours des essais cliniques de phase III, afin d'évaluer la sécurité et l'efficacité à long terme du vaccin à l'étude.

L'efficacité vaccinale (EV) a été définie comme  $1 - (\lambda V / \lambda C)$ , où  $\lambda V$  et  $\lambda C$  représentent les risques instantanés de développer une DVC respectivement pour les bras TAK-003 et placebo, le rapport  $\lambda V / \lambda C$  étant estimé par un modèle de Cox, ajusté sur l'âge et stratifié par région. Une dengue (DVC) était définie comme la survenue d'une maladie fébrile (définie comme une température  $\geq 38^\circ\text{C}$  pendant 2 jours sur 3 jours consécutifs) ou la survenue d'une maladie suspectée d'être une dengue par l'investigateur confirmée par un test RT-PCR positif à l'un des sérotypes de DENV.

**La décision d'hospitalisation des sujets était laissée à la libre appréciation des investigateurs, et donc fonction des pratiques locales, au sein de chaque pays.**

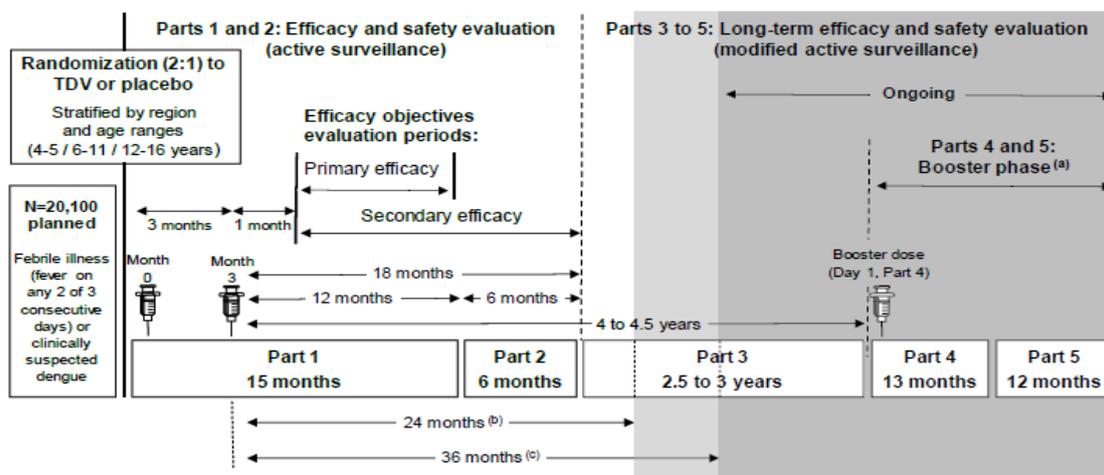


Figure 3 : Design de l'essai pivotal DEN-301 (source : Module 2.5 Clinical Overview)

<sup>14</sup> WHO Expert Committee on Biological Standardization. Annex 2. Guidelines on the quality, safety and efficacy of dengue tetravalent vaccines (live, attenuated). Replacement of Annex 1 of WHO Technical Report Series, No. 932. WHO Technical Report Series 2013;(979):53-135.

En termes d'évaluation de l'efficacité vaccinale, les critères d'évaluation étaient les suivants :

**Critère de jugement principal :**

Efficacité vaccinale de deux doses de vaccin TAK-003 (administrées à 0 et 3 mois) dans la prévention de la DVC, induite par tout sérotype de la dengue, de 30 jours après la deuxième dose jusqu'à 12 mois après cette dernière. L'objectif principal d'efficacité était atteint si la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % de l'efficacité vaccinale était supérieure à 25 %.

**Critères de jugement secondaires :**

- Critère secondaire clé (hiérarchisé) : Efficacité vaccinale de deux doses de vaccin TAK-003 dans la prévention des hospitalisations dues à une DVC, induite par un sérotype de la dengue, de 30 jours après la deuxième dose jusqu'à 18 mois après la deuxième dose ; l'objectif d'efficacité était atteint si la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % de l'efficacité vaccinale était supérieure à 0.
- Les autres critères secondaires sont exploratoires, sans contrôle de la multiplicité.
- Efficacité vaccinale de deux doses de vaccin TAK-003 dans la prévention de la DVC induite par chaque sérotype de la dengue, de 30 jours après la deuxième dose jusqu'à 18 mois après la deuxième dose ;
- Efficacité vaccinale de deux doses de vaccin TAK-003 dans la prévention de la DVC induite par tout sérotype de la dengue, de 30 jours après la deuxième dose jusqu'à 18 mois après la deuxième dose, chez les sujets séronégatifs à la dengue à l'inclusion ;
- Efficacité vaccinale de deux doses de vaccin TAK-003 dans la prévention de la DVC induite par tout sérotype de dengue, de 30 jours après la deuxième dose jusqu'à 18 mois après la deuxième dose, chez les sujets séropositifs à la dengue à l'inclusion ;
- Efficacité vaccinale de deux doses de vaccin TAK-003 dans la prévention des formes sévères de dengue (dengue sévère et dengue hémorragique), induites par tout sérotype de la dengue, de 30 jours après la deuxième dose jusqu'à 18 mois après la deuxième dose.

De plus, des analyses exploratoires ont été réalisées, permettant la détermination de l'efficacité vaccinale et de la sécurité du vaccin TAK-003 à long terme (jusqu'à 57 mois après vaccination). Des analyses en sous-groupes ont été effectuées en fonction du statut sérologique du sujet à l'inclusion, du sérotype viral impliqué, de l'âge du sujet vacciné, de la région et du pays de résidence du sujet, ainsi qu'en fonction du statut vaccinal antérieur du sujet vis-à-vis de l'encéphalite japonaise et de la fièvre jaune.

D'autre part, la sévérité des cas de dengue survenant en post vaccination a été évaluée en utilisant deux approches :

- par un Comité d'arbitrage des cas de dengue (DCAC)<sup>15</sup> : l'évaluation de la sévérité a été réalisée au cas par cas par quatre experts n'ayant pas participé au recrutement ou à l'évaluation initiale des sujets. Ces experts ont évalué, à l'aveugle, tous les cas de DVC post vaccinales conduisant à une hospitalisation, sur la base de critères prédéfinis par le Comité et tels que documentés dans la charte du DCAC. Les critères du DCAC étaient basés sur les critères de l'OMS de 2009<sup>16</sup> définissant la dengue sévère, avec quelques modifications et étaient axés sur la présence d'une déficience fonctionnelle ou d'interventions significatives requises pour prendre en charge les cas.

<sup>15</sup> DCAC : *Dengue Case Adjudication Committee*

<sup>16</sup> World Health Organization. Dengue. Guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. New edition. Geneva: WHO; 2009. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/>

- par les critères de l’OMS de 1997<sup>17</sup> pour la dengue hémorragique (DHF), en utilisant un algorithme programmé.

### 3.3.2 Caractéristiques de la population d’essai

Dans l’essai DEN-301, les sujets inclus étaient des enfants et adolescents âgés de 4 à 16 ans, en bonne santé, et résidant en zone endémique (Amérique Latine et Asie Pacifique).

Sur les 23 401 sujets sélectionnés, 20 099 ont été randomisés pour recevoir soit le placebo (N = 6 698 sujets), soit le vaccin TAK-003 (N = 13 401).

- Parmi les 20 099 sujets randomisés, 20 071 sujets (99,9 %) composaient le groupe *Safety Set*, et représentaient les sujets randomisés ayant reçu au moins une dose (de vaccin ou de placebo). Ce groupe est utilisé pour les analyses d’efficacité exploratoires (6 687 sujets dans le groupe placebo, et 13 380 sujets dans le groupe vaccin TAK-003). Dans ce groupe, 94,6% des sujets ont finalisé leur suivi de 3 ans post seconde dose, et 91% d’entre eux ont finalisé leur suivi 4 à 4,5 ans post seconde dose.
- Parmi les 20 099 sujets randomisés, 19 021 sujets (94,6 %) composaient le groupe *Per Protocol Set* (groupe PPS), utilisé pour les analyses d’efficacité (6 317 sujets dans le groupe placebo, et 12 704 sujets dans le groupe TAK-003).

Le tableau ci-dessous résume les différents groupes de population constitués pour répondre aux critères d’efficacité, d’immunogénicité et de sécurité de l’étude DEN-301.

Tableau 3 : Groupes d’analyse et répartition des sujets

Groupe d’analyse	Description	Placebo	TAK-003	Total
<b>Population totale</b>	-	-	-	<b>23 401</b>
<b>Ensemble randomisé</b>	Tous les sujets randomisés, qu’une dose de TAK-003 ou du placebo ait été administrée ou non	6 698	13 401	20 099
Safety Set	Tous les sujets randomisés ayant reçu au moins une dose.	6 687 (99,8)	13 380 (99,8)	<b>20 071 (99,9 %)</b>
<b>N (%) des sujets ayant complété les 3 ans de suivi après la deuxième dose (Safety Set)</b>		6 336 (94,8)	12 649 (94,5)	<b>18 988 (94,6 %)</b>
<b>N (%) des sujets ayant complété les 4 à 4,5 ans de suivi après la deuxième dose (Safety Set)</b>		6,080 (90,9)	12,177 (91,0)	<b>18,257 (91,0 %)</b>
Per Protocol Set (PPS)	Tous les sujets randomisés, qui ont reçu deux doses et n’ont pas eu de violation majeure du protocole	6 317 (94,3)	12 704 (94,8)	19 021 (94,6 %)
Per Protocol Set for Immunogenicity (PPSI)	Tous les sujets du Full Analysis Set of Immunogenicity qui n’ont pas de violation majeure du protocole	1 247 (93,5)	2 518 (94,4)	3 765 (94,1 %)

Source : CSR DEN-301

Au total, sur les 20 099 sujets randomisés, 20 071 ont reçu au moins une dose. Parmi ceux-ci, 98,4 % ont reçu deux doses, à la fin de la partie 1 (soit 12 mois après la deuxième dose) ; 94,6 % ont terminé leurs 36 mois de suivi post seconde dose et 91,0 % ont terminé leur suivi jusqu’en fin de partie 3 (soit 57 mois après la première dose). Les tableaux 4 et 5 ci-dessous résument les principales caractéristiques des groupes vaccin et placebo, dans les groupes d’analyse *Safety Set* (SS) et *Per Protocol Set* (PPS).

<sup>17</sup> World Health Organization. Dengue haemorrhagic fever: diagnosis, treatment, prevention and control. 2nd ed. Geneva: WHO; 1997. [https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/41988/9241545003\\_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/41988/9241545003_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y)

Tableau 4 : Caractéristiques démographiques des sujets à l'inclusion dans l'étude DEN-301 – population PPS

	TAK-003	Placebo	Total
<b>Per Protocol Set (N)</b>	<b>12 704</b>	<b>6 317</b>	<b>19 021</b>
<b>Age moyen (années), écart-type</b>	9,6±3,35	9,6±3,34	9,6±3,35
<b>Catégorie d'âge</b>			
4 - 5 ans	1 620 (12,8)	801 (12,7)	2 421 (12,7)
6 - 11 ans	7 010 (55,2)	3 492 (55,3)	10 502 (55,2)
12 - 16 ans	4 074 (32,1)	2 024 (32,0)	6 098 (32,1)
<b>Genre (n, %)</b>			
Sexe masculin	6 390 (50,3)	3 219 (51,0)	9 609 (50,5)
Sexe féminin	6 314 (49,7)	3 098 (49,0)	9 412 (49,5)
<b>Pays</b>			
Brésil	1 091 (8,6)	504 (8,0)	1 595 (8,4)
Colombie	2 268 (17,9)	1 155 (18,3)	3 423 (18,0)
République Dominicaine	1 007 (7,9)	533 (8,4)	1 540 (8,1)
Nicaragua	512 (4,0)	239 (3,8)	751 (3,9)
Panama	1 930 (15,2)	944 (14,9)	2 874 (15,1)
Philippines	2 554 (20,1)	1 306 (20,7)	3 860 (20,3)
Sri Lanka	1 368 (10,8)	683 (10,8)	2051 (10,8)
Thaïlande	1 974 (15,5)	953 (15,1)	2927 (15,4)
<b>Région (n, %)</b>			
Asie Pacifique	5 896 (46,4)	2 942 (46,6)	8 838 (46,5)
Amérique Latine	6 808 (53,6)	3 375 (53,4)	10 183 (53,5)
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>			
Moyenne (écart-type))	17,76 (3,831)	17,67 (3,644)	17,73 (3,770)
<b>Statut sérologique à l'inclusion*</b>			
Nombre évalué	12 700	6 314	19 014
Statut Séropositif	9 167 (72,2)	4 588 (72,7)	13 755 (72,3)
Statut Séronégatif	3 533 (27,8)	1 726 (27,3)	5 259 (27,7)
<b>Taux de séropositivité à chaque sérotype (%)</b>			
DENV-1	64,9 %	65 %	65 %
DENV-2	<b>70,2 %</b>	<b>70,5 %</b>	<b>70,3 %</b>
DENV-3	62,9 %	62,6 %	62,8 %
DENV-4	63,7 %	63,4 %	63,6 %
<b>Taux de séropositivité (%)</b>			
Monovalente	6,2 %	6,6 %	6,3 %
Bivalente	2,9 %	3,3 %	3,1 %
Trivalente	2,7 %	2,9 %	2,7 %
Tétravalente	<b>60,4 %</b>	<b>59,9 %</b>	<b>60,3 %</b>

Source : CSR DEN-301, Tableau 10.h

\* Les sujets étaient considérés comme séropositifs à la dengue l'inclusion, s'ils avaient un titre d'anticorps neutralisants réciproques de 10 ou plus, pour au moins un sérotype viral de DENV.

Tableau 5 : Caractéristiques démographiques des sujets à l'inclusion dans l'étude DEN-301 – population SS

	TAK-003	Placebo	Total
<b>Safety Set (N)</b>	<b>13 380</b>	<b>6 687</b>	<b>20 071</b>
<b>Age moyen (années), écart-type</b>	9,6 (3,36)	9,6 (3,34)	9,6 (3,35)
<b>Catégorie d'âge</b>			
4 - 5 ans	1 702 (12,7)	846 (12,7)	2548 (12,7)
6 - 11 ans	7 387 (55,2)	3 697 (55,3)	11 088 (55,2)
12 - 16 ans	4 291 (32,1)	2 144 (32,1)	6 435 (32,1)
<b>Genre (n, %)</b>			
Sexe masculin	6 729 (50,3)	3 411 (51,0)	10 142 (50,5)
Sexe féminin	6 651 (49,7)	3 276 (49,0)	9 929 (49,5)
<b>Pays</b>			
Brésil	1 212 (9,1)	560 (8,4)	1 773 (8,8)
Colombie	2 564 (19,2)	1 319 (19,7)	3 884 (19,4)
République Dominicaine	1 043 (7,8)	556 (8,3)	1 599 (8,0)
Nicaragua	555 (4,1)	270 (4,0)	825 (4,1)
Panama	2 010 (15,0)	989 (14,8)	2 999 (14,9)
Philippines	2 599 (19,4)	1 327 (19,8)	3 926 (19,6)
Sri Lanka	1 394 (10,4)	700 (10,5)	2 096 (10,4)
Thaïlande	2 003 (15,0)	966 (14,4)	2 969 (14,8)
<b>Région (n, %)</b>			
Asie Pacifique	5 996 (44,8)	2 993 (44,8)	8 991 (44,8)
Amérique Latine	7 384 (55,2)	3 694 (55,2)	11 080 (55,2)
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>			
Moyenne (écart-type)	17,78 (3,834)	17,68 (3,643)	17,74 (3,771)

Source : CSR DEN-301, tableau 10.g

Les tableaux 4 et 5 ne montrent pas de différences majeures dans les caractéristiques démographiques des deux groupes de populations étudiés, *Safety Set (SS)* et *Per Protocol Set (PPS)*.

En termes de caractéristiques démographiques, dans le groupe PPS, les deux groupes étaient équilibrés, sans différences significatives notées entre les groupes placebo et TAK-003. L'âge moyen des sujets était de 9,6 ans, dont 12,7 % âgés de 4 à 5 ans, 55,2 % âgés de 6 à 11 ans et 32,1 % âgés de 12 à 16 ans. Il y avait environ 50 % de sujets de sexe masculin, et 50 % de sexe féminin dans les deux groupes vaccin et placebo ; 46,5 % des sujets vivaient en Région Asie Pacifique et 53,5 % en Région Amérique Latine. La majorité des sujets inclus provenaient des Philippines (20,3 %) ou de Colombie (18,0 %).

Bien que les proportions varient en fonction de l'épidémiologie locale, dans l'ensemble, environ 27,7 % des sujets étaient séronégatifs aux quatre sérotypes viraux de la dengue à l'inclusion, et 72,3 % étaient séropositifs à au moins l'1 des 4 sérotypes viraux, sans différence notée entre les groupes vaccin et placebo. Parmi les sujets séropositifs, 70,3 % étaient immunisés contre le sérotype DENV-2 ; et la plupart des sujets était séropositifs aux quatre sérotypes (taux de séropositivité tétravalente = 60,3 %).

Il était noté que la séropositivité à l'inclusion des sujets augmentait avec l'âge, comme l'indique le tableau 6 ci-dessous. Ce taux de séropositivité passait de 58,7 % chez les sujets âgés de 4 à 5 ans, à 68,9 % chez les sujets âgés de 6 à 11 ans, puis à 83,7 % chez les sujets âgés de 12 à 16 ans.

Tableau 6 : Statut sérologique des sujets à l'inclusion, par catégorie d'âge – population PPS

	TAK-003 (N = 12.704)	Placebo (N = 6317)	Total (N = 19.021)
<b>4 - 5 ans</b>			
Séropositifs	59,1 %	57,9 %	58,7 %
Séronégatifs	40,9 %	42,1 %	41,3 %
<b>6 - 11 ans</b>			
Séropositifs	68,6 %	69,5 %	68,9 %
Séronégatifs	31,4 %	30,5 %	31,1 %
<b>12 - 16 ans</b>			
Séropositifs	83,6 %	84,0 %	83,7 %
Séronégatifs	16,4 %	16,0 %	16,3 %

Source : CSR DEN-301, Tableau 10.k

### 3.3.3 Résultats d'efficacité vaccinale

#### 3. Critère de jugement principal

#### Efficacité vaccinale dans la prévention de la dengue virologiquement confirmée (DVC), de 30 jours à 12 mois après la deuxième dose (population PPS)

L'efficacité vaccinale globale dans la prévention de la DVC causée par tout sérotype, à partir de 30 jours jusqu'à 12 mois après la deuxième dose, était de **80,2 %** (IC à 95 % : 73,3 - 85,3 ;  $p < 0,001$ ). Les taux d'incidence de DVC étaient de 2,4 % dans le groupe placebo et de 0,5 % dans le groupe TAK-003. La limite inférieure de l'IC à 95 % pour l'EV étant supérieure à 25 %, l'objectif principal de l'étude a donc été considéré comme atteint.

#### 4. Critères de jugement secondaires

#### Critère de jugement secondaire majeur : Efficacité vaccinale dans la prévention des hospitalisations dues à une DVC, de 30 jours à 18 mois après la deuxième dose (population PPS)

Le vaccin TAK-003 a démontré une efficacité vaccinale globale de **90,4 %** (IC à 95 % : 82,6 - 94,7,  $p < 0,001$ ) dans la prévention des hospitalisations dues à une DVC, à partir de 30 jours jusqu'à 18 mois après la deuxième dose. Dans la population étudiée, 1,0 % des sujets du groupe placebo et 0,1 % de ceux du groupe vaccin TAK-003 ont été hospitalisés en raison d'une DVC. La limite inférieure de l'IC à 95 % étant supérieure à 0, l'objectif secondaire clé d'efficacité vaccinale en prévention des hospitalisations dues à la dengue a été considéré comme atteint ( $p < 0,001$ ).

De plus, l'efficacité vaccinale dans la prévention des hospitalisations dues à une DVC, de 30 jours à 18 mois après la deuxième dose, en fonction du statut sérologique à l'inclusion, était de :

- **91,4 %** (IC à 95 % : 81,7 - 95,9) chez les sujets séropositifs ;
- **88,1 %** (IC à 95 % : 68,5 - 95,5) chez les sujets séronégatifs.

#### Efficacité vaccinale dans la prévention de la DVC, de 30 jours à 18 mois après la deuxième dose, selon le statut sérologique à l'inclusion (population PPS)

L'efficacité vaccinale globale dans la prévention de la DVC, à partir de 30 jours jusqu'à 18 mois après la deuxième dose était de **73,3 %** (IC à 95 % : 66,5 - 78,8). Sur cette période, 3,3 % des sujets du groupe placebo ont eu une DVC, contre 0,9 % dans le groupe vaccin TAK-003. A noter que cette estimation de l'EV était légèrement diminuée par rapport à celle observée à 12 mois post deuxième dose (critère principal, EV = **80,2 %**). De plus, l'efficacité vaccinale dans la prévention de la DVC, de 30 jours à 18 mois après la deuxième dose, en fonction du statut sérologique à l'inclusion, était de :

- **76,1 %** (IC à 95 % : 68,5 - 81,9) chez les sujets séropositifs ;
- **66,2 %** (IC à 95 % : 49,1 - 77,5) chez les sujets séronégatifs.

### Efficacité vaccinale dans la prévention de la DVC, de 30 jours à 18 mois après la deuxième dose, par sérotype (population PPS)

L'efficacité vaccinale du vaccin TAK-003 dans la prévention de la DVC a été démontrée pour le sérotype viral DENV-1 (EV= **69,8 %** ; IC à 95 % : 54,8 - 79,9), pour le sérotype viral DENV-2 (EV= **95,1 %** ; IC à 95 % : 89,9 - 97,6) et pour le sérotype viral DENV-3 (EV= **48,9 %** ; IC à 95 % : 27,2 - 64,1). En raison d'un faible taux d'incidence d'infections au sérotype DENV-4 sur la période (<0,1 % dans les deux groupes), l'efficacité vaccinale contre le sérotype DENV-4 n'a pas pu être correctement évaluée (EV = **51,0 %** (IC à 95 % : -69,4 - 85,8)).

### Efficacité vaccinale dans la prévention des formes sévères de DVC, de 30 jours à 18 mois après la deuxième dose (population PPS)

**EV dans la prévention de la dengue sévère :** De 30 jours à 18 mois après la deuxième dose, un sujet du groupe placebo et deux sujets du groupe vaccin TAK-003 ont présenté une dengue sévère, telle que définie par les critères du DCAC. Ces trois événements sont survenus aux Philippines et étaient causés par le sérotype viral DENV-3. En raison du très faible nombre de cas de dengue sévère au cours de la période, l'EV sur les dengues sévères n'a pas pu être évaluée car les tests statistiques nécessitaient un plus grand nombre d'événements pour une interprétation précise des intervalles de confiance (EV= **2,3 %** ; IC à 95% : -977,5 - 91,1).

**EV dans la prévention de la dengue hémorragique (DHF) :** Le vaccin TAK-003 a démontré une EV de **85,9 %** (IC à 95 % : 31,9 - 97,1) dans la prévention de la DHF (définie selon les critères de l'OMS de 1997). Sept sujets du groupe placebo et deux sujets du groupe vaccin ont présenté une DHF. A noter que les deux cas du groupe vaccin étaient également causés par le sérotype viral DENV-3.

Au total, les résultats d'EV obtenus dans les critères d'évaluation primaires et secondaires, et dans la population PPS, sont résumés dans la figure 4 ci-dessous et le tableau 7.

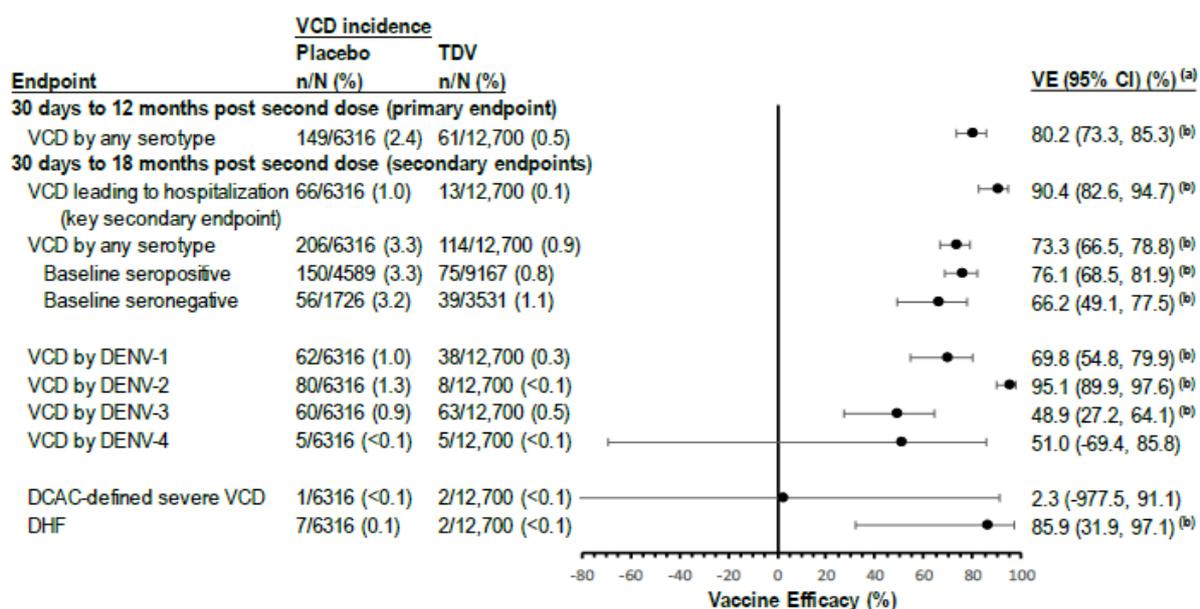


Figure 4 : Schéma en forêt de points des efficacités vaccinales obtenues (IC95%) dans les critères d'évaluation primaires et secondaires (population PPS)

n : nombre de sujets ayant fait l'objet d'une DVC ; N : nombre total de sujets évaluables ; TDV : vaccin tétravalent contre la dengue ; VCD : dengue virologiquement confirmée ; DHF : dengue hémorragique, VE : efficacité vaccinale. Source : Module 2.5 Clinical Overview

Le tableau 7 ci-dessous résume les résultats d'efficacité vaccinale, obtenus selon les critères d'évaluation principal (évalué 12 mois post deuxième dose) et secondaires (évalués 18 mois post deuxième dose), dans la population PPS.

**Tableau 7 : Efficacité vaccinale (IC à 95%) de TAK-003 déterminée dans les critères d'évaluation primaire et secondaire (population PPS)**

Efficacité vaccinale après la 2 <sup>ème</sup> dose	Vaccin TAK-003		
	Globale	Sujets séronégatifs	Sujets séropositifs
Prévention de la DVC, de J30 à Mois 12	80,2 % [73,3 ; 85,3]	-	-
Prévention de la DVC, de J30 à Mois 18	73,3 % [66,5 ; 78,8]	66,2 % [49,1 ; 77,5]	76,1 % [68,5 ; 81,9]
DENV-1	69,8 % [54,8 ; 79,9]	-	-
DENV-2	95,1 % [89,9 ; 97,6]	-	-
DENV-3	48,9 % [27,2 ; 64,1]	-	-
DENV-4	<b>51,0 % [-69,4 ; 85,8]</b>	-	-
Prévention des hospitalisations dues à une DVC, de J30 à Mois 18	90,4 % [82,6 ; 94,7]	88,1 % [68,5 ; 95,5]	91,4 % [81,7 ; 95,9]
Prévention des formes sévères de DVC, de J30 à Mois 18			
Dans les dengue sévères (critères du DCAC, OMS 2009)	<b>2,3 % [-977,5 % – 91,1 %]</b>	-	-
Dans les DHF (critères OMS 1997)	85,9 % [31,9 ; 97,1]	-	-

DVC= Dengue Virologiquement Confirmée

DHF = Dengue hémorragique

J30 : 30 jours après la deuxième dose de vaccin TAK-003

#### En résumé,

- Sur le critère d'évaluation **principal** (i.e. la prévention de la DVC, de 30 jours à 12 mois après la deuxième dose), le vaccin TAK-003 a montré une efficacité vaccinale de **80,2 %** (tous sérotypes confondus).
- Sur le critère d'évaluation **secondaire majeur** (i.e. la prévention des hospitalisations dues à une DVC, de 30 jours à 18 mois après la deuxième dose), le vaccin TAK-003 a démontré une efficacité vaccinale globale de **90,4 %** ; Le vaccin était efficace à **91,4 %** chez les sujets séropositifs et à **88,1 %** chez les sujets séronégatifs à l'inclusion.
- Sur la prévention de la DVC de 30 jours à 18 mois après la deuxième dose, le vaccin TAK-003 avait une efficacité vaccinale globale de **73,3 %** (*A noter que cette efficacité vaccinale était légèrement inférieure à celle observée à 12 mois (EV = 80,2 %)*). Le vaccin était efficace à **76,1 %** chez les sujets séropositifs et à **66,2 %** chez les sujets séronégatifs à l'inclusion.
- Sur la prévention de la DVC, de 30 jours à 18 mois après la deuxième dose, par sérotype viral, le vaccin TAK-003 s'est révélé efficace à **69,8 %** contre DENV-1, à **95,1 %** contre DENV-2, à **48,9 %** contre DENV-3. **L'efficacité vaccinale sur le sérotype DENV-4 n'a pu être statistiquement déterminée du fait d'un nombre de cas d'infections au sérotype DENV-4 trop faible dans les deux groupes (incidence des infections à DENV-4 < 0,1 % dans les deux groupes, EV = 51,0% [IC à 95% : -69,4 ; 85,8]).**
- Sur la prévention des formes sévères de DVC, de 30 jours à 18 mois après la deuxième dose, le vaccin TAK-003 s'est révélé efficace à **85,9 %** dans la prévention de la dengue hémorragique. Cependant, **l'efficacité vaccinale n'a pas pu être démontrée dans la prévention de la dengue sévère, du fait d'un nombre très limité de cas de dengues sévères au cours de la période considérée (incidence des dengues sévères <0,1 % dans les deux groupes, EV = 2,3 % ; IC à 95% : -977,5 - 91,1).**

## 5. Critères exploratoires : efficacité à long terme

Des analyses exploratoires de l'efficacité à long terme du vaccin TAK-003 ont été effectuées au cours de l'étude DEN-301, en fonction du statut sérologique, du sérotype viral, de l'âge du sujet, de la région (Amérique Latine ou Asie Pacifique), du pays de résidence et du statut vaccinal antérieur vis-à-vis de l'encéphalite japonaise et de la fièvre jaune. Des analyses en sous-groupes ont été réalisées en combinant plusieurs de ces critères. Les résultats présentés ci-dessous, obtenus à l'échéance  $t_{54 \text{ mois}}$  après la deuxième dose, sont issus de la population *Per Protocol Set*, c'est-à-dire celle regroupant tous les sujets randomisés, ayant reçu deux doses et ne présentant pas de violation majeure du protocole.

Il est à noter que ces analyses sont exploratoires, et que, pour plusieurs d'entre elles, la taille de l'échantillon ainsi que les incidences d'événements étaient faibles, ne permettant pas de tirer de conclusions statistiquement robustes.

Le laboratoire Takeda précise qu'au cours des parties 1 et 2 (ie jusqu'à 18 mois post deuxième dose), DENV-2 était le sérotype prédominant en circulation, alors qu'au cours des année 2, année 3, année 4 et des derniers 18 mois de la partie 3, DENV-1 était le sérotype majoritaire.

### **Efficacité vaccinale dans la prévention de la DVC, entre la première et la deuxième dose (population PPS)**

Des analyses exploratoires visant à évaluer l'efficacité précoce du vaccin entre l'injection de la première et de la deuxième dose de vaccin (c'est-à-dire entre le jour 1 et le jour 90) ont montré que le vaccin TAK-003 avait une EV de 81,1 % (IC à 95 % : 64,1 - 90,0), avec 13 cas de DVC dans le groupe vaccin et 34 dans le groupe placebo. Ces résultats suggèrent que le vaccin pourrait induire un début de protection après l'injection d'une dose.

### **Efficacité vaccinale i) dans la prévention de la DVC et ii) dans la prévention des hospitalisations dues à une DVC, à partir de 30 jours après la deuxième dose jusqu'à la fin de la partie 3 (54 mois après la deuxième dose), selon le sérotype viral et le statut sérologique - population PPS**

Les tableaux 8, 9 et 10 ci-dessous indiquent les valeurs d'efficacité vaccinale cumulée du vaccin TAK-003 dans la prévention de la DVC et dans la prévention des hospitalisations dues à une DVC, ainsi que les valeurs d'EV en fonction du sérotype viral et du statut sérologique des sujets à l'inclusion. Ces données d'efficacité sont aussi présentées, année après année, jusqu'à 5 ans post injection.

Tous sérotypes confondus, l'EV globale cumulée dans la prévention de la DVC était de 59,2 % (IC à 95% : 53,5 - 64,2) (cf. Tableau 9). L'EV était de 62,7 % chez les sujets séropositifs à l'inclusion (IC à 95 % : 56,3 - 68,2) et de 50,2 % chez les sujets séronégatifs à l'inclusion (IC à 95 % : 37,0 - 60,7) (cf. Tableau 8). Sur cette période cumulée, le vaccin TAK-003 s'est montré efficace sur les quatre sérotypes viraux, avec une EV allant de 42,8 % (contre DENV-3) à 82,3 % (contre DENV-2). Il est à souligner que l'EV globale était la plus élevée au cours de la première année, et qu'elle baissait de façon significative entre la première année et la deuxième année post vaccination.

Chez les sujets séropositifs à l'inclusion, le vaccin TAK-003 s'est montré efficace sur les quatre sérotypes DENV, avec une EV allant de 51,8 % (contre DENV-3) à 80,2 % (contre DENV-2). Néanmoins, des variations importantes de l'EV étaient observées lors de la comparaison année après année, notamment dès les années 2 et 3 post vaccination, et particulièrement contre les sérotypes DENV-3 et DENV-4, pour lesquels l'EV contre ces sérotypes pouvait ne plus être statistiquement significative.

Chez les sujets séronégatifs à l'inclusion, le vaccin TAK-003 a démontré une efficacité modérée contre le sérotype DENV-1 (EV = 43,0 %, IC à 95% : 22,0 - 58,3) et une efficacité élevée contre le sérotype DENV-2 (EV = 86,7 %, IC à 95% : 75,4 - 92,8). En revanche, le vaccin TAK-003 n'a pas démontré d'efficacité contre le sérotype DENV-3 (EV = - 7,5 % ; IC à 95% : -94,8 - 40,6) ni sur le sérotype DENV-4 (EV = -103,1 %, IC à 95% : -619,7 - 42,7). Cette absence d'efficacité sur ces sérotypes était notée dès le début du suivi clinique post vaccination.

Tous sérotypes confondus, l'EV globale cumulée dans la **prévention des hospitalisations dues à une DVC**, était de **84,4 %** (IC à 95% : 77,8 - 89,1) (cf. Tableau 10). L'EV était de 87,2 % chez les sujets séropositifs à l'inclusion (IC à 95 % : 79,7 - 91,9) et de 77,9 % chez les sujets séronégatifs à l'inclusion (IC à 95 % : 60,8 - 87,5). Sur cette période cumulée, le vaccin TAK-003 a démontré une efficacité élevée sur les sérotypes viraux DENV-1 (EV = 74,7 %) et DENV-2 (98,6 %). En revanche, l'efficacité n'a pu être démontrée sur le sérotype DENV-3 (EV = 45,2 % (IC à 95% : -5,4 - 71,5), ni sur le sérotype viral DENV-4 du fait d'un nombre de cas d'infections à DENV-4 trop faible (3 cas dans le groupe placebo et 0 cas dans le groupe vaccin).

**Chez les sujets séropositifs à l'inclusion**, le vaccin TAK-003 s'est montré efficace contre DENV-1 avec une EV de 72,1 % (IC à 95% : 45,0 - 85,9), contre DENV-2 avec une EV de 98,0 % (IC à 95% : 91,6 - 99,5), et contre DENV-3 avec une EV de 72,4 % (IC à 95% : 34,2 - 88,4). Pour DENV-4, le nombre de cas d'infections liés au sérotype DENV-4 était limité dans les deux groupes (0 cas dans le groupe vaccin et 2 cas dans le groupe placebo), **ne permettant pas une évaluation valide de l'efficacité sur ce sérotype** (cf. tableau 8 pour le nombre de cas dans chaque groupe).

**Chez les sujets séronégatifs à l'inclusion**, l'EV dans la prévention des hospitalisations dues à une DVC était élevée contre le sérotype DENV-1 (EV = 78,7 % ; IC à 95 % : 44,6 - 91,8). Pour le sérotype-DENV-2, il y avait 0 cas dans le groupe vaccin et 20 cas dans le groupe placebo, donnant une EV de 100% (IC non estimables). **L'efficacité contre le sérotype DENV-3 n'a pas été démontrée chez les sujets séronégatifs à l'inclusion** (EV = -85,6 % ; IC à 95% = -565,3 - 48,2) : En effet, 3 sujets du groupe placebo ont fait une DVC à DENV-3 nécessitant une hospitalisation versus 11 sujets dans le groupe TAK-003. Par ailleurs, un seul sujet appartenant au groupe placebo et atteint d'une DVC à DENV-4 a été hospitalisé (1 cas dans le groupe placebo et 0 dans le groupe vaccin TAK-003), **ce qui n'a pas permis une évaluation valide de l'efficacité vaccinale sur ce sérotype viral** (cf. tableau 8 pour le nombre de cas dans chaque groupe).

Tableau 8 : Efficacité vaccinale du vaccin TAK-003 dans la prévention des DVC et des hospitalisations dues à une DVC, selon le statut sérologique et le sérotype viral, de 30 jours post deuxième dose à la fin de la partie 3 (54 mois après la deuxième dose) – population PPS

De 30 jours après la deuxième dose jusqu'à la fin de la partie 3 (Mois 54)	Placebo Nombre de cas (%)	TAK-003 Nombre de cas (%)	Efficacité Vaccinale % (IC à 95%)
<b>DVC</b>			
Sujets séropositifs	350/4589 (7,6)	274/9167 (3,0)	62,7 (56,3 - 68,2)
DENV-1	138/4589 (3,0)	127/9167 (1,4)	54,4 (42,0 - 64,2)
DENV-2	111/4589 (2,4)	45/9167 (0,5)	80,2 (72,0 - 86,0)
DENV-3	91/4589 (2,0)	92/9167 (1,0)	51,8 (35,6 - 63,9)
DENV-4	18/4589 (0,4)	10/9167 (0,1)	73,2 (42,0 - 87,6)
Sujets séronégatifs	136/1726 (7,9)	141/3531 (4,0)	50,2 (37,0 - 60,7)
DENV-1	72/1726 (4,2)	86/3531 (2,4)	43,0 (22,0 - 58,3)
DENV-2	48/1726 (2,8)	13/3531 (0,4)	86,7 (75,4 - 92,8)
DENV-3	16/1726 (0,9)	34/3531 (1,0)	-7,5 (-94,8 - 40,6)
DENV-4	3/1726 (0,2)	12/3531 (0,3)	-103,1 (-619,7 - 42,7)
<b>DVC nécessitant une hospitalisation</b>			
Sujets séropositifs	87/4589 (1,9)	23/9167 (0,3)	87,2 (79,7 - 91,9)
DENV-1	23/4589 (0,5)	13/9167 (0,1)	72,1 (45,0 - 85,9)
DENV-2	48/4589 (1,0)	2/9167 (<0,1)	98,0 (91,6 - 99,5)
DENV-3	14/4589 (0,3)	8/9167 (<0,1)	72,4 (34,2 - 88,4)
DENV-4	2/4589 (<0,1)	0/9167 (0)	100,0 (NE - NE)

Sujets séronégatifs	38/1726 (2,2)	17/3531 (0,5)	77,9 (60,8 – 87,5)
DENV-1	14/1726 (0,8)	6/3531 (0,2)	78,7 (44,6 – 91,8)
DENV-2	20/1726 (1,2)	0/3531 (0)	100,0 (NE - NE)
DENV-3	3/1726 (0,2)	11/3531 (0,3)	-85,6 (-565,3 – 48,2)
DENV-4	1/1726 (<0,1)	0/3531 (0)	100,0 (NE - NE)

Source : CSR DEN-301 ; NE : Non Evaluable

Tableau 9 : Evolution de l'efficacité vaccinale du vaccin TAK-003 au cours du temps, dans la prévention de la DVC. Efficacité vaccinale selon le sérotype viral et le statut sérologique à l'inclusion. Analyse année après année après la première dose et analyse cumulée. Population PPS

	Efficacité vaccinale de TAK-003 dans la prévention de la DVC (IC à 95%)				
	Année 1 (de 30 jours après la 2ème dose à la fin de la partie 1)	Année 2 (Mois 16 – Mois 27)	Année 3 (Mois 28 – Mois 39)	Année 4 + 6 mois (Mois 40 – Mois 57)	De 30 jours après la 2ème dose jusqu'à la fin de la partie 3 (Mois 57)
<b>Total des sujets</b>	80,2 (73,3 - 85,3)	56,2 (42,3 - 66,8)	44,7 (32,5 - 54,7)	55,7 (34,5 - 70,0)	<b>59,2 (53,5 - 64,2)</b>
<b>Sujets séropositifs</b>	82,2 (74,5 - 87,6)	60,3 (44,7 - 71,5)	48,3 (34,2 - 59,3)	59,6 (34,2 - 75,2)	<b>62,7 (56,3 - 68,2)</b>
<b>Sujets séronégatifs</b>	74,9 (57,0 - 85,4)	45,3 (9,9 - 66,8)	35,5 (7,3 - 55,1)	46,9 (-2,1 - 72,4)	<b>50,2 (37,0 - 60,7)</b>
<b>Contre DENV-1</b>	73,7 (51,7 - 85,7)	59,4 (38,5 - 73,2)	37,4 (18,4 - 51,9)	59,8 (33,5 - 75,7)	<b>50,3 (39,9 - 58,9)</b>
<b>Sujets séropositifs</b>	79,8 (51,3 - 91,6)	59,1 (31,1 - 75,7)	45,4 (24,5 - 60,6)	59,6 (22,8 - 78,8)	<b>54,4 (42,0 - 64,2)</b>
<b>Sujets séronégatifs</b>	67,2 (23,2 - 86,0)	60,7 (22,1 - 80,2)	17,2 (-31,8 - 47,9)	60,2 (11,1 - 82,2)	<b>43,0 (22,0 - 58,3)</b>
<b>Contre DENV-2</b>	97,7 (92,7 - 99,3)	75,0 (52,3 - 86,9)	76,3 (61,8 - 85,4)	41,4 (-25,2 - 72,6)	<b>82,3 (76,1 - 86,9)</b>
<b>Sujets séropositifs</b>	96,5 (88,8 - 98,9)	75,5 (49,5 - 88,1)	72,1 (51,6 - 84,0)	42,6 (-38,7 - 76,2)	<b>80,2 (72,0 - 86,0)</b>
<b>Sujets séronégatifs</b>	100,0 (NE - NE)	70,5 (-23,4 - 93,0)	84,9 (58,7 - 94,5)	35,7 (-187,3 - 85,6)	<b>86,7 (75,4 - 92,8)</b>
<b>Contre DENV-3</b>	62,6 (43,3 - 75,4)	32,8 (-10,9 - 59,3)	13,5 (-39,5 - 46,3)	68,3 (-89,8 - 94,7)	<b>42,8 (26,0 - 55,8)</b>
<b>Sujets séropositifs</b>	71,4 (54,3 - 82,1)	44,9 (1,5 - 69,1)	15,2 (-46,1 - 50,8)	52,4 (-238,3 - 93,3)	<b>51,8 (35,6 - 63,9)</b>
<b>Sujets séronégatifs</b>	-38,7 (-335,7 - 55,8)	-18,5 (-236,2 - 58,3)	9,5 (-144,7 - 66,5)	100,0 (NE - NE)	<b>-7,5 (-94,8 - 40,6)</b>
<b>Contre DENV-4</b>	63,2 (-64,6 - 91,8)	41,2 (-119,0 - 84,2)	39,6 (-62,1 - 77,5)	55,3 (-78,8 - 88,8)	<b>48,8 (6,9 - 71,8)</b>
<b>Sujets séropositifs</b>	63,8 (-61,8 - 91,9)	69,0 (-85,8 - 94,8)	61,9 (-24,9 - 88,4)	100,0 (NE - NE)	<b>73,2 (42,0 - 87,6)</b>
<b>Sujets séronégatifs</b>	NE (NE - NE)	-47,6 (-1319,1 - 84,6)	-99,0 (-1680,3 - 77,8)	<-999,0 (NE - NE)	<b>-103,1 (-619,7 - 42,7)</b>

Source : CSR DEN-301, Tableaux 11.xx et 11.yy

Note :

L'année 1 correspond à la période écoulée entre les 30 jours après la deuxième dose jusqu'à 15 mois après la première dose ;

L'année 2 correspond à la période écoulée entre le mois 16 et le mois 27 post première dose ;

L'année 3 correspond à la période écoulée entre le mois 28 et le mois 39 post première dose ;

L'année 4 correspond à la période écoulée entre le mois 40 et le mois 51 post première dose ;

L'année 4 + 6 mois correspond à la période écoulée entre le mois 40 et le mois 57 post première dose (fin de la partie 3).

NE : non évaluable

Tableau 10 : Evolution de l'efficacité vaccinale du vaccin TAK-003 au cours du temps, dans la prévention des hospitalisations dues à une DVC. Efficacité vaccinale selon le sérotype viral et le statut sérologique à l'inclusion. Analyse année après année après la première dose et analyse cumulée. Population PPS

	Efficacité vaccinale de TAK-003 dans la prévention des hospitalisations dues à une DVC (IC à 95%)				
	Année 1 (de 30 jours après la 2ème dose à la fin de la partie 1)	Année 2 (Mois 16 – Mois 27)	Année 3 (Mois 28 – Mois 39)	Année 4 + 6 mois (Mois 40 – Mois 57)	De 30 jours après la 2ème dose jusqu'à la fin de la partie 3 (Mois 57)
<b>Total des sujets</b>	95,4 (88,4 - 98,2)	76,1 (50,8 - 88,4)	70,8 (49,6 - 83,0)	93,7 (72,4 - 98,6)	<b>84,4 (77,8 - 89,1)</b>
<b>Sujets séropositifs</b>	94,4 (84,4 - 98,0)	85,2 (59,6 - 94,6)	78,4 (57,1 - 89,1)	90,4 (56,4 - 97,9)	<b>87,2 (79,7 - 91,9)</b>
<b>Sujets séronégatifs</b>	97,2 (79,1 - 99,6)	51,4 (-50,7 - 84,3)	45,0 (-42,6 - 78,8)	100,0 (NE - NE)	<b>77,9 (60,8 - 87,5)</b>
<b>Contre DENV-1</b>	87,7 (-10,4 - 98,6)	72,0 (28,8 - 89,0)	74,6 (40,2 - 89,2)	84,3 (22,3 - 96,8)	<b>74,7 (56,0 - 85,5)</b>
<b>Sujets séropositifs</b>	83,8 (-56,1 - 98,3)	72,6 (6,3 - 92,0)	71,6 (21,7 - 89,7)	68,2 (-90,2 - 94,7)	<b>72,1 (45,0 - 85,9)</b>
<b>Sujets séronégatifs</b>	100,0 (NE - NE)	71,1 (-21,1 - 93,1)	80,6 (-0,1 - 96,2)	100,0 (NE - NE)	<b>78,7 (44,6 - 91,8)</b>
<b>Contre DENV-2</b>	100,0 (NE - NE)	100,0 (NE - NE)	91,3 (60,7 - 98,1)	100,0 (NE - NE)	<b>98,6 (94,1 - 99,6)</b>
<b>Sujets séropositifs</b>	100,0 (NE - NE)	100,0 (NE - NE)	89,4 (51,1 - 97,7)	100,0 (NE - NE)	<b>98,0 (91,6 - 99,5)</b>
<b>Sujets séronégatifs</b>	100,0 (NE - NE)	100,0 (NE - NE)	100,0 (NE - NE)	100,0 (NE - NE)	<b>100,0 (NE - NE)</b>
<b>Contre DENV-3</b>	67,2 (-16,2 - 90,7)	6,3 (-411,4 - 82,8)	26,4 (-89,9 - 71,5)	100,0 (NE - NE)	<b>45,2 (-5,4 - 71,5)</b>
<b>Sujets séropositifs</b>	71,0 (-21,4 - 93,1)	77,2 (-151,5 - 97,9)	69,6 (-7,9 - 91,4)	100,0 (NE - NE)	<b>72,4 (34,2 - 88,4)</b>
<b>Sujets séronégatifs</b>	48,3 (-727,0 - 96,8)	<-999,0 (NE - NE)	-246,6 (-2716,1 - 57,3)	100,0 (NE - NE)	<b>-85,6 (-565,3 - 48,2)</b>
<b>Contre DENV-4</b>	NE (NE - NE)	100,0 (NE - NE)	100,0 (NE - NE)	NE (NE - NE)	<b>100,0 (NE - NE)</b>
<b>Sujets séropositifs</b>	NE (NE - NE)	100,0 (NE - NE)	100,0 (NE - NE)	NE (NE - NE)	<b>100,0 (NE - NE)</b>
<b>Sujets séronégatifs</b>	NE (NE - NE)	NE (NE - NE)	NE (NE - NE)	NE (NE - NE)	<b>100,0 (NE - NE)</b>

Source : CSR DEN-301, Tableaux 11.xx et 11.yy

Note :

L'année 1 correspond à la période écoulée entre les 30 jours après la deuxième dose jusqu'à 15 mois après la première dose ;

L'année 2 correspond à la période écoulée entre le mois 16 et le mois 27 post première dose ;

L'année 3 correspond à la période écoulée entre le mois 28 et le mois 39 post première dose ;

L'année 4 correspond à la période écoulée entre le mois 40 et le mois 51 post première dose ;

L'année 4 + 6 mois correspond à la période écoulée entre le mois 40 et le mois 57 post première dose (fin de la partie 3)

NE : non évaluable

**Au cours de la période étudiée, il a été montré que l'EV du vaccin TAK-003 variait en fonction du statut sérologique du sujet, ainsi qu'en fonction du sérotype viral impliqué.**

**L'EV cumulée dans la prévention de la DVC a été démontrée sur les quatre sérotypes viraux chez les sujets séropositifs, et uniquement sur les sérotypes DENV-1 et DENV-2 chez les sujets séronégatifs à l'inclusion.** Chez les sujets séronégatifs, l'EV contre le sérotype viral DENV-1 était modeste (43 %). C'est sur le sérotype viral DENV-2 que le vaccin TAK-003 démontrait la meilleure efficacité (indépendamment du statut sérologique) et sur le sérotype viral DENV-3 que l'efficacité vaccinale était la plus faible. Il était également noté que l'EV était la plus élevée au cours de l'année 1 post vaccination, et qu'une baisse significative de l'EV était notée au cours de la deuxième année post vaccination.

Les DVC post vaccinales qui ont été rapportées au cours de la période des 57 mois s'apparentent à des échecs vaccinaux. Elles peuvent être liées à une insuffisance de réponse immune générée à l'égard d'un ou de plusieurs sérotypes DENV (échec primaire), ou à un déclin trop rapide des réponses immunes au cours du temps (échec secondaire). Il est à souligner que ces échecs vaccinaux exposent les sujets vaccinés à un risque majoré de facilitation de l'infection par les Ac (phénomène ADE).

**L'EV globale cumulée dans la prévention des hospitalisations du fait d'une DVC était supérieure à l'EV globale cumulée dans la prévention de la DVC (84,4 % versus 59,2%).**

Chez les sujets séropositifs, l'EV dans les hospitalisations a été démontrée sur les trois sérotypes viraux DENV-1, DENV-2 et DENV-3. Pour le sérotype DENV-4, il y avait 0 cas dans le groupe vaccin et 2 cas dans le groupe placebo, ne permettant pas une évaluation valide de l'efficacité sur ce sérotype (EV = 100% ; IC à 95% : NE – NE).

**Chez les sujets séronégatifs, concernant le sérotype DENV-2, il y avait 0 cas dans le groupe vaccin et 20 cas dans le groupe placebo, donnant une EV de 100% (IC à 95% : NE – NE). L'EV n'a pas été démontrée sur le sérotype DENV-3. De plus, du fait d'un faible nombre de cas de DVC post vaccinales au sérotype DENV-4, l'EV sur ce sérotype n'a pas pu être déterminée.** En outre, chez les sujets séronégatifs, il était également noté que l'EV, bien que présente, n'était pas statistiquement significative au cours de l'année 2 (EV = 51,4 % (IC à 95% : -50,7 - 84,3)) ni au cours de l'année 3 (EV = 45,0 % (IC à 95% : -42,6 - 78,8) post vaccination.

Sur la période du suivi allant jusqu'à 57 mois après la première dose, plusieurs analyses en sous-groupes ont été réalisées pour évaluer l'efficacité vaccinale de TAK-003, notamment en fonction de la catégorie d'âge. Les résultats de ces analyses sont présentés dans les sections et tableaux ci-dessous. Les résultats d'efficacité vaccinale obtenus selon la région et le pays de résidence ne sont pas présentés.

### **Analyse en sous-groupe : Efficacité vaccinale de TAK-003 dans la prévention de la DVC et dans la prévention des hospitalisations dues à une DVC, à partir de 30 jours après la deuxième dose jusqu'à la fin de la partie 3 (54 mois après la deuxième dose), selon la catégorie d'âge et statut sérologique - population PPS**

L'efficacité vaccinale du vaccin TAK-003 est présentée dans les tableaux 11 et 12, par catégorie d'âge (enfants de 4 à 5 ans, enfants de 6 à 11 ans et adolescents de 12 à 16 ans) et par statut sérologique à l'inclusion, sur la période de 30 jours jusqu'à 54 mois après la deuxième dose. Ces données d'efficacité sont également présentées, pour comparaison, année après année, jusqu'à 5 ans post injection.

Les résultats de l'analyse en sous-groupe indiquent que **le vaccin TAK-003 démontre une efficacité vaccinale globale dans la prévention de la DVC dans les 3 catégories d'âge, avec des faibles valeurs d'EV observées chez les enfants âgés de 4 à 5 ans (EV = 41,1 %, IC à 95 % : 21,3 - 55,9), comparées aux valeurs d'EV plus élevées chez les enfants âgés de 6 à 11 ans (EV = 61,0 %, IC à 95 % : 53,6 - 67,2) et les adolescents âgés de 12 à 16 ans (EV = 67,6 %, IC à 95 % : 57,0 - 75,6).**

La même observation d'une meilleure efficacité chez les enfants âgés de plus de 6 ans est faite sur l'EV dans la prévention des hospitalisations dues à une DVC : EV = 61,5 % chez les enfants de 4-5 ans, versus 86,8 % et 88,6 % chez les enfants de 6-11 ans et adolescents de 12-16 ans, respectivement. **L'efficacité du vaccin apparaît donc meilleure chez les enfants et adolescents âgés de 6 à 16 ans, au sein de la population considérée.**

Comme observé précédemment, notamment dans les catégories d'âge 6-11 ans et 12-16 ans, l'EV est plus élevée sur le critère « prévention des hospitalisations dues à une DVC » (86,8 % et 88,6 %, respectivement) que sur le critère « prévention de la DVC » dans ces mêmes catégories d'âge (61,0 % et 67,6 % respectivement).

Les analyses complémentaires réalisées en fonction du statut sérologique des sujets à l'inclusion montrent que **l'efficacité du vaccin TAK-003 n'était pas statistiquement significative dans la prévention de la DVC chez les enfants âgés de 4 à 5 ans séronégatifs** (EV = 24,1 % (IC à 95 % : -20,3 - 52,1)). Dans la prévention des hospitalisations dues à une DVC, l'efficacité du vaccin n'était pas statistiquement démontrée **chez les enfants âgés de 4 à 5 ans séropositifs (EV = 51,7 % (IC à 95 % = -37,7 - 83,1), ni chez les enfants âgés de 4 à 5 ans séronégatifs (EV = 70,2 % (IC à 95 % = -2,0 - 91,3), ceci ne permettant pas de conclure.**

**Chez les enfants âgés de 6 ans et plus, le vaccin TAK-003 démontrait une efficacité vaccinale quel que soit le statut sérologique des sujets, dans les deux catégories d'âge des 6-11 ans et des 12-16 ans, et sur les deux critères, prévention de la DVC et prévention des hospitalisations causées par une DVC.** Une tendance à une efficacité vaccinale plus élevée chez les sujets séropositifs à l'inclusion était notée, sur le critère de prévention de la DVC.

Cependant, chez les adolescents de 12-16 ans séropositifs à l'inclusion, des variations importantes de l'EV pouvaient être observées, notamment dès l'année 2 (sur le critère de la prévention de la DVC post vaccinale) et au cours des 18 derniers mois de l'étude (sur le critère de la prévention des hospitalisations dues à une DVC), pouvant entraîner des EV non statistiquement significatives dans cette catégorie d'âge.

Dans la prévention de la DVC, en termes d'efficacité sur les différents sérotypes, c'est sur le sérotype DENV-2 que le vaccin TAK-003 se montre le plus efficace dans les 3 catégories d'âge. Chez les enfants âgés de 4 à 5 ans, le vaccin TAK-003 ne s'est montré efficace que sur le sérotype DENV-2 ; Chez les enfants âgés de 6 à 11 ans, le vaccin TAK-003 s'est montré efficace sur les quatre sérotypes (DENV-2>DENV-4>DENV-1>DENV-3 (45,5 %)). Chez les adolescents âgés de 12 à 16 ans, le vaccin s'est montré efficace sur les sérotypes DENV-1 et DENV-2, et faiblement efficace sur DENV-3 (45 %). L'efficacité sur le sérotype DENV-4 n'a pu être démontrée (EV = 1,8 % (IC à 95% : -436,3 – 82,0), du fait d'un faible nombre de cas d'infections à ce sérotype.

L'efficacité vaccinale montrait une tendance à décliner jusqu'à l'année 3 post-vaccination, dans les 3 catégories d'âge. **L'efficacité vaccinale au cours du temps était davantage persistante chez les adolescents âgés de 12 à 16 ans.**

Il est à souligner que les données d'efficacité vaccinale transmises par le laboratoire Takeda n'incluaient pas les données d'EV cumulée sur les 3 critères de **catégorie d'âge, statut sérologique et sérotype viral, dans la population PPS**. Seules les données d'EV cumulée dans la population PPS, combinant les deux critères de catégorie d'âge et de statut sérologique à l'inclusion ont été fournies (cf. tableaux 11 et 12).

Tableau 11 : Evolution de l'efficacité vaccinale du vaccin TAK-003 au cours de temps, dans la prévention de la DVC, par catégorie d'âge et le statut sérologique, et par catégorie d'âge et le sérotype viral. Analyse année après année après la première dose et analyse cumulée. Population PPS

	Efficacité vaccinale de TAK-003 dans la prévention de la DVC (IC à 95%)				
	Année 1 (de 30 jours après la 2ème dose à la fin de la partie 1)	Année 2 (Mois 16 – Mois 27)	Année 3 (Mois 28 – Mois 39)	Année 4 + 6 mois (Mois 40 – Mois 57)	De 30 jours après la 2ème dose jusqu'à la fin de la partie 3 (Mois 57)
<b>Enfants 4 à 5 ans</b>	72,8 (46,4 - 86,2)	24,5 (-34,2 - 57,5)	24,6 (-17,3 - 51,6)	53,6 (-17,0 - 81,6)	<b>41,1 (21,3 - 55,9)</b>
<b>Sujets séropositifs</b>	81,9 (56,6 - 92,4)	46,4 (-12,7 - 74,5)	2,5 (-76,6 - 46,2)	92,5 (37,9 - 99,1)	<b>50,4 (27,9 - 65,9)</b>
<b>Sujets séronégatifs</b>	39,1 (-99,8 - 81,4)	-23,7 (-219,1 - 52,0)	47,4 (-4,3 - 73,4)	-27,9 (-382,6 - 66,1)	<b>24,1 (-20,3 - 52,1)</b>
<b>Enfants 6 à 11 ans</b>	80,7 (71,3 - 87,0)	60,6 (43,8 - 72,4)	46,3 (29,9 - 58,9)	56,1 (26,3 - 73,8)	<b>61,0 (53,6 - 67,2)</b>
<b>Sujets séropositifs</b>	82,0 (70,7 - 89,0)	60,8 (40,2 - 74,3)	51,9 (33,8 - 65,1)	57,5 (20,9 - 77,1)	<b>63,3 (54,8 - 70,2)</b>
<b>Sujets séronégatifs</b>	78,4 (57,3 - 89,1)	59,7 (21,6 - 79,3)	30,0 (-14,0 - 57,1)	52,5 (-19,7 - 81,2)	<b>55,2 (38,8 - 67,2)</b>
<b>Adolescents 12 à 16 ans</b>	83,3 (69,4 - 90,9)	71,2 (41,0 - 85,9)	55,3 (31,9 - 70,7)	56,0 (3,6 - 79,9)	<b>67,6 (57,0 - 75,6)</b>
<b>Sujets séropositifs</b>	82,7 (66,5 - 91,0)	69,9 (33,7 - 86,3)	61,1 (37,1 - 76,0)	<b>40,2 (-51,5 - 76,4)</b>	<b>68,5 (56,6 - 77,1)</b>
<b>Sujets séronégatifs</b>	86,2 (33,8 - 97,1)	75,9 (-31,6 - 95,6)	29,0 (-73,6 - 71,0)	80,9 (1,4 - 96,3)	<b>64,3 (34,2 - 80,6)</b>
<b>Enfants 4 à 5 ans</b>					
<b>DENV-1</b>	67,1 (-96,7 - 94,5)	-5,4 (-177,4 - 59,9)	21,5 (-46,4 - 57,9)	68,5 (-88,6 - 94,7)	<b>24,4 (-21,7 - 53,0)</b>
<b>DENV-2</b>	100,0 (NE - NE)	88,3 (-4,6 - 98,7)	74,7 (31,5 - 90,6)	37,4 (-179,7 - 86,0)	<b>78,0 (55,0 - 89,2)</b>
<b>DENV-3</b>	62,0 (16,2 - 82,7)	22,5 (-87,1 - 67,9)	-33,2 (-238,0 - 47,5)	100,0 (NE - NE)	<b>36,0 (-2,0 - 59,9)</b>
<b>DENV-4</b>	100,0 (NE - NE)	-42,2 (-1267,2 - 85,2)	<-999,0 (NE - NE)	-28,6 (-1136,3 - 86,6)	<b>22,9 (-135,9 - 74,8)</b>
<b>Enfants 6 à 11 ans</b>					
<b>DENV-1</b>	77,7 (52,9 - 89,4)	62,4 (36,0 - 77,9)	24,1 (-7,4 - 46,4)	55,1 (17,1 - 75,6)	<b>46,8 (32,3 - 58,2)</b>
<b>DENV-2</b>	96,2 (87,5 - 98,8)	69,4 (36,9 - 85,1)	86,2 (71,1 - 93,4)	52,7 (-46,7 - 84,7)	<b>84,5 (76,7 - 89,6)</b>
<b>DENV-3</b>	59,6 (25,7 - 78,0)	39,3 (-22,1 - 69,8)	36,3 (-27,1 - 68,0)	<-999,0 (NE - NE)	<b>45,5 (20,4 - 62,6)</b>
<b>DENV-4</b>	50,4 (-252,3 - 93,0)	84,3 (-50,9 - 98,4)	53,7 (-60,0 - 86,6)	85,1 (-43,7 - 98,4)	<b>65,1 (21,5 - 84,5)</b>
<b>Adolescents 12 à 16 ans</b>					
<b>DENV-1</b>	60,2 (-48,1 - 89,3)	83,9 (50,0 - 94,8)	69,9 (45,8 - 83,3)	68,1 (10,2 - 88,6)	<b>71,4 (55,8 - 81,5)</b>
<b>DENV-2</b>	100,0 (NE - NE)	87,7 (-10,5 - 98,6)	40,3 (-51,4 - 76,4)	22,0 (-226,7 - 81,4)	<b>79,5 (63,1 - 88,5)</b>
<b>DENV-3</b>	68,4 (26,9 - 86,3)	26,6 (-160,2 - 79,3)	5,9 (-150,8 - 64,7)	53,1 (-650,3 - 97,1)	<b>45,0 (5,7 - 68,0)</b>
<b>DENV-4</b>	<-999,0 (NE - NE)	<-999,0 (NE - NE)	52,2 (-239,5 - 93,3)	NE (NE - NE)	<b>1,8 (-436,3 - 82,0)</b>

Source : CSR DEN-301, Tableau 11.zz

L'année 1 correspond à la période écoulée entre les 30 jours après la deuxième dose jusqu'à 15 mois après la première dose ;

L'année 2 correspond à la période écoulée entre le mois 16 et le mois 27 post première dose ;

L'année 3 correspond à la période écoulée entre le mois 28 et le mois 39 post première dose ;

L'année 4 correspond à la période écoulée entre le mois 40 et le mois 51 post première dose ;

L'année 4 + 6 mois correspond à la période écoulée entre le mois 40 et le mois 57 post première dose (fin de la partie 3).

NE : Non évaluable

**Tableau 12 : Evolution de l'efficacité vaccinale du vaccin TAK-003 au cours de temps, dans la prévention des hospitalisations dues à une DVC, par catégorie d'âge et le statut sérologique à l'inclusion. Analyse année après année après la première dose et analyse cumulée. Population PPS**

	Efficacité vaccinale de TAK-003 dans la prévention des hospitalisations dues à une DVC (IC à 95%)				
	Année 1 (de 30 jours après la 2ème dose à la fin de la partie 1)	Année 2 (Mois 16 – Mois 27)	Année 3 (Mois 28 – Mois 39)	Année 4 + 6 mois (Mois 40 – Mois 57)	De 30 jours après la 2ème dose jusqu'à la fin de la partie 3 (Mois 57)
<b>Enfants 4 à 5 ans</b>	83,7 (-56,5 - 98,3)	40,1 (-123,0 - 83,9)	21,0 (-230,6 - 81,1)	100,0 (NE - NE)	<b>61,5 (15,1 - 82,5)</b>
<b>Sujets séropositifs</b>	52,3 (-662,3 - 97,0)	68,7 (-87,1 - 94,8)	-80,7 (-1517,3 - 79,8)	100,0 (NE - NE)	<b>51,7 (-37,7 - 83,1)</b>
<b>Sujets séronégatifs</b>	100,0 (NE - NE)	-54,6 (-1387,6 - 83,9)	73,0 (-197,4 - 97,6)	100,0 (NE - NE)	<b>70,2 (-2,0 - 91,3)</b>
<b>Enfants 6 à 11 ans</b>	97,1 (87,8 - 99,3)	84,1 (56,1 - 94,2)	75,2 (50,2 - 87,7)	90,5 (56,8 - 97,9)	<b>86,8 (78,9 - 91,8)</b>
<b>Sujets séropositifs</b>	97,5 (81,5 - 99,7)	91,4 (61,0 - 98,1)	87,0 (65,0 - 95,2)	86,5 (34,9 - 97,2)	<b>91,3 (82,9 - 95,5)</b>
<b>Sujets séronégatifs</b>	96,4 (72,5 - 99,5)	64,4 (-59,0 - 92,0)	28,7 (-124,9 - 77,4)	100,0 (NE - NE)	<b>76,9 (54,2 - 88,4)</b>
<b>Adolescents 12 à 16 ans</b>	94,2 (74,9 - 98,7)	84,2 (-52,1 - 98,4)	76,6 (22,3 - 93,0)	100,0 (NE - NE)	<b>88,6 (74,1 - 95,0)</b>
<b>Sujets séropositifs</b>	93,4 (71,0 - 98,5)	<b>75,9 (-166,4 - 97,8)</b>	79,9 (22,1 - 94,8)	100,0 (NE - NE)	<b>88,2 (71,2 - 95,2)</b>
<b>Sujets séronégatifs</b>	100,0 (NE - NE)	100,0 (NE - NE)	52,3 (-669,7 - 97,0)	100,0 (NE - NE)	<b>91,0 (23,0 - 99,0)</b>

Source : CSR DEN-301, Tableau 11.zz

L'année 1 correspond à la période écoulée entre les 30 jours après la deuxième dose jusqu'à 15 mois après la première dose ;

L'année 2 correspond à la période écoulée entre le mois 16 et le mois 27 post première dose ;

L'année 3 correspond à la période écoulée entre le mois 28 et le mois 39 post première dose ;

L'année 4 correspond à la période écoulée entre le mois 40 et le mois 51 post première dose ;

L'année 4 + 6 mois correspond à la période écoulée entre le mois 40 et le mois 57 post première dose (fin de la partie 3).

NE : Non évaluable

**Analyse en sous-groupe : Efficacité vaccinale de TAK-003 dans la prévention de la DVC et dans la prévention des hospitalisations dues à une DVC, à partir de 30 jours après la deuxième dose jusqu'à la fin de la partie 3 (54 mois après la deuxième dose), selon le statut vaccinal antérieur du sujet vis-à-vis de la fièvre jaune et de l'encéphalite japonaise (population PPS)**

L'efficacité vaccinale du vaccin TAK-003 dans la prévention de la DVC et dans la prévention des hospitalisations est présentée dans les tableaux 13 et 14 ci-dessous, en fonction du statut vaccinal antérieur du sujet vis-à-vis de l'encéphalite japonaise, de la fièvre jaune ou de l'absence des deux vaccinations.

*En termes d'efficacité dans la prévention de la DVC symptomatique, l'efficacité vaccinale de TAK-003 apparaissait significativement plus importante quand le sujet était préalablement vacciné contre l'encéphalite japonaise que lorsqu'il ne l'était pas (75 % versus 53 %).* Cette observation ne s'appliquait pas pour la vaccination contre la fièvre jaune. En effet, l'efficacité vaccinale était similaire que le sujet soit vacciné ou non contre la fièvre jaune (60,1 % versus 59,0 %). Par comparaison, l'efficacité vaccinale était de 50,7 % lorsque le sujet n'était ni vacciné contre l'encéphalite japonaise, ni contre la fièvre jaune. **Les données suggèrent un effet positif d'une vaccination antérieure contre l'encéphalite japonaise sur l'efficacité vaccinale du vaccin TAK-003** ( $EV_{\text{avec vaccination JE antérieure}} = 75 \% \text{ (IC à 95 \% : 66,7 - 81,2)}$  et  $EV_{\text{sans vaccination JE ou YF antérieures}} = 50,7 \% \text{ (IC à 95\% : 41,6 - 58,4)}$ ).

**Tableau 13 : Efficacité vaccinale de TAK-003 dans la prévention de la DVC, selon le statut vaccinal antérieur du sujet, vis-à-vis de la fièvre jaune (FJ) et de l'encéphalite japonaise (EJ), de 30 jours après la 2<sup>ème</sup> dose jusqu'à la fin de la partie 3 (Mois 57) (population PPS)**

	EV de TAK-003 (IC à 95 %)
Vaccination EJ antérieure :	
OUI	75,0 (66,7 - 81,2)
NON	53,0 (45,5 - 59,5)
Vaccination FJ antérieure :	
OUI	60,1 (45,3 - 70,9)
NON	59,0 (52,7 - 64,5)
Pas de vaccinations EJ et FJ antérieures	50,7 (41,6 - 58,4)

Source : CSR DEN-301, Tableau 11.ccc  
 EJ : encéphalite japonaise  
 FJ : Fièvre jaune

*En termes d'efficacité dans la prévention des hospitalisations dues à une DVC, l'efficacité vaccinale de TAK-003 apparaissait plus élevée quand le sujet était préalablement vacciné contre l'encéphalite japonaise que lorsqu'il ne l'était pas (88,0 % versus 78,5 %), sans que cette différence soit significative.* Ceci n'était pas observé pour la fièvre jaune : l'efficacité vaccinale du vaccin TAK-003 était similaire que le sujet soit vacciné ou non contre la fièvre jaune (88,5 % versus 84,0 %). Par comparaison, l'efficacité vaccinale de TAK-003 était de 74,6 % lorsque le sujet n'était ni vacciné contre l'encéphalite japonaise, ni contre la fièvre jaune.

**Tableau 14 : Efficacité vaccinale de TAK-003 dans la prévention des hospitalisations dues à une DVC, selon le statut vaccinal antérieur du sujet, vis-à-vis de la fièvre jaune (FJ) et de l'encéphalite japonaise (EJ), de 30 jours après la deuxième dose jusqu'à la fin de la partie 3 (57 mois) (population PPS)**

	EV de TAK-003 (IC à 95%)
Vaccination EJ antérieure :	
OUI	88,0 (80,5 - 92,7)
NON	78,5 (63,7 - 87,3)
Vaccination FJ antérieure :	
OUI	88,5 (59,8 - 96,7)
NON	84,0 (76,7 - 88,9)
Pas de vaccinations EJ et FJ antérieures	74,6 (54,3 - 85,8)

Source : CSR DEN-301, Tableau 11.ccc

EJ : encéphalite japonaise

FJ : Fièvre jaune

**Autres résultats d'efficacité : Efficacité vaccinale dans la prévention des dengues sévères (critères du DCAC basés sur les critères de l'OMS de 2009) et des dengues hémorragiques (critères de l'OMS de 1997), à partir de 30 jours après la deuxième dose jusqu'à la fin de la partie 3 (57 mois après la première dose), selon le statut sérologique (population PPS)**

L'efficacité vaccinale du vaccin TAK-003 dans la prévention des dengues sévères et des dengues hémorragiques, de 30 jours post deuxième dose à la fin de la partie 3 (ie 57 mois après la première dose) est présentée dans le tableau 15 ci-dessous. De façon plus précise, les nombres de cas de dengue sévère et de dengue hémorragique survenus année après année au cours du suivi post vaccination, sont présentés en tableau 16, avec l'efficacité vaccinale correspondante au cours de l'année considérée.

**Tableau 15 : Efficacité vaccinale de TAK-003 dans la prévention des dengues sévères (critères du DCAC) et des dengues hémorragiques (critères de l'OMS de 1997), à partir de 30 jours après la deuxième dose jusqu'à la fin de la partie 3 (57 mois après la première dose), selon le statut sérologique (population PPS)**

	Placebo Cas (%)	Vaccin TAK-003 Cas (%)	EV de 30 jours après la 2ème dose jusqu'à la fin de la partie 3 (Mois 57) (IC à 95%)
Dengue sévère	4/6316 (<0,1)	3/12,700 (<0,1)	63,1 (-64,9 - 91,7)
Sujets séropositifs	4/4589 (<0,1)	1/9167 (<0,1)	87,7 (-10,4 - 98,6)
Sujets séronégatifs	0/1726 (0)	2/3531 (<0,1)	<-999,0 (NE - NE)
DHF	14/6316 (0,2)	8/12,700 (<0,1)	71,7 (32,6 - 88,1)
Sujets séropositifs	12/4589 (0,3)	4/9167 (<0,1)	83,6 (49,1 - 94,7)
Sujets séronégatifs	2/1726 (0,1)	4/3531 (0,1)	-2,6 (-460,1 - 81,2)

Source : CSR DEN-301, tableau 11.fff

NE : Non évaluable

EV : Efficacité vaccinale

*En termes d'incidence de dengue sévère*, 7 cas de dengue sévère sont survenus au cours de l'étude : 4 cas chez des sujets ayant reçu le placebo et 3 cas chez des sujets ayant reçu le vaccin TAK-003. Ces sept cas sont tous survenus avant la fin de l'année 3 du suivi. Les 3 sujets vaccinés présentant une dengue sévère résidaient aux Philippines. Un sujet était séropositif et deux sujets étaient séronégatifs à l'inclusion. A noter que parmi les 3 sujets vaccinés présentant une dengue sévère, deux présentaient également une dengue hémorragique. Deux sujets vaccinés étaient âgés de 4 et 5 ans, le

3<sup>ème</sup> sujet était âgé de 8 ans. Les trois cas de dengue sévère survenant chez les sujets vaccinés avec TAK-003 étaient causés par le sérotype DENV-3. Le détail des sept cas de dengue sévère survenus en cours d'étude est présenté dans le tableau 16.

Sur la période étudiée, **l'efficacité vaccinale dans la prévention des dengues sévères n'a pas été statistiquement démontrée (EV = 63,1 % (IC à 95% : -64,9 - 91,7), en raison d'un faible nombre de cas de dengue sévère rapportés sur la période étudiée (incidence <0,1% dans les deux groupes).**

*En termes d'incidence de dengue hémorragique (DHF), 22 cas de DHF sont survenus au cours de l'étude, et jusqu'à la fin de la partie 3 : 14 cas chez des sujets ayant reçu le placebo et 8 cas chez des sujets ayant reçu le vaccin TAK-003. Parmi les 8 sujets vaccinés présentant une DHF, 4 sujets vivaient aux Philippines et 4 sujets vivaient au Sri Lanka. A noter que parmi les 8 sujets vaccinés présentant une DHF, deux présentaient également une dengue sévère. Sur les 8 sujets vaccinés, 4 sujets étaient séropositifs et 4 sujets étaient séronégatifs à l'inclusion. Les quatre cas de dengue hémorragique survenant chez les sujets vaccinés et séronégatifs étaient causés par le sérotype DENV-3. Les autres cas survenant chez des sujets vaccinés et séropositifs étaient causés soit par le sérotype viral DENV-3 (3 cas sur 4) ou DENV-1 (1 cas sur 4).*

Au total, sur la période étudiée, **l'efficacité vaccinale dans la prévention de la DHF était de 71,7% (IC à 95 % : 32,6 - 88,1). Chez les sujets séropositifs à l'inclusion, le vaccin TAK-003 démontrait une efficacité dans la prévention de la dengue hémorragique (EV : 83,6 % (IC à 95 % : 49,1 - 94,7). A contrario, chez les sujets séronégatifs, le vaccin TAK003 ne démontrait pas d'efficacité vaccinale sur la période considérée (EV = -2,6 % (IC à 95 % : -460,1 - 81,2).**

**Au total, les données disponibles à 57 mois ne permettent pas d'exclure que l'utilisation du vaccin TAK-003 soit associée à un surrisque de développer une forme sévère de dengue (c'est-à-dire une dengue sévère ou une dengue hémorragique conduisant à une hospitalisation) chez les sujets séronégatifs au moment de l'inclusion et présentant ultérieurement une DVC causée par le sérotype viral DENV-3. Les données sont à ce jour limitées du fait d'un faible nombre de cas de formes sévères parmi les sujets inclus et vaccinés, il n'est donc pas possible de confirmer ou d'infirmer ce risque (voir section Innocuité).**

**Toutefois, d'après le laboratoire Takeda, le surrisque d'hospitalisation dû à une dengue post vaccinale symptomatique et/ou à une forme clinique sévère de dengue (dengue sévère ou dengue hémorragique) causée par le sérotype viral DENV-3, chez les sujets séronégatifs, est considéré comme un risque potentiel de sécurité important. Ce risque potentiel fait l'objet d'une surveillance continue à la fois dans les essais cliniques en cours et en pharmacovigilance de routine, dans les pays dans lesquels le vaccin TAK-003 est d'ores et déjà commercialisé et utilisé. Ce risque est inclus dans le plan de gestion des risques (PGR) préparé par le laboratoire Takeda. Voir aussi section Innocuité.**

Tableau 16 : Evolution année après année de l'efficacité vaccinale du vaccin TAK-003 dans la prévention des dengues sévères (selon les critères du DCAC) et des dengues hémorragiques (selon les critères de l'OMS de 1997), à partir de 30 jours après la deuxième dose jusqu'à la fin de la partie 3 (57 mois après la première dose), selon le statut sérologique (population PPS)

	Année 1* (de 30 jours après la 2ème dose à la fin de la partie 1)			Année 2 (Mois 16 – Mois 27)			Année 3 (Mois 28 – Mois 39)			Année 4 + 6 mois (Mois 40 – Mois 57)		
	Cas (pla-cebo)	Cas (vac-cin)	EV (IC95%)	Cas (pla-cebo)	Cas (vaccin)	EV (IC95%)	Cas (pla-cebo)	Cas (vaccin)	EV (IC95%)	Cas (pla-cebo)	Cas (vaccin)	EV (IC95%)
<b>Dengue sévère</b>				1/6268	1/12,577	<b>51,9 (-669,7 - 97,0)</b>	2/6201	1/12,435	<b>76,3 (-161,4 - 97,9)</b>	0/6102	0/12,224	<b>NE (NE - NE)</b>
Sujets séropositifs				1/4552	0/9077	100,0 (NE - NE)	2/4502	1/8968	76,6 (-158,2 - 97,9)	0/4425	0/8820	NE (NE - NE)
Sujets séronégatifs				0/1715	1/3498	<-999,0 (NE - NE)	0/1698	0/3465	NE (NE - NE)	0/1676	0/3402	NE (NE - NE)
<b>DHF</b>				4/6268	2/12,577	<b>75,9 (-31,5 – 95,6)</b>	5/6201	5/12,435	<b>52,8 (-63,0 - 86,3)</b>	1/6102	0/12,224	<b>100,0 (NE - NE)</b>
Sujets séropositifs				4/4552	0/9077	100,0 (NE - NE)	5/4502	3/8968	72,3 (-15,9 - 93,4)	0/4425	0/8820	NE (NE - NE)
Sujets séronégatifs				0/1715	2/3498	<-999,0 (NE - NE)	0/1698	2/3465	<-999,0 (NE - NE)	1/1676	0/3402	100,0 (NE - NE)

Source : CSR DEN-301, tableau 11.fff

DHF : Dengue hémorragique

EV : efficacité vaccinale

NE : Non évaluable

Tableau 17 : Caractéristiques des cas de dengue sévère survenus au cours de l'essai DEN-301 (critères du DCAC), population PPS

N° sujet	Groupe	Pays	Statut sérologique	Age (années)	Temps* (jours)	Dengue sévère (O/N)	DHF (O/N)	Hospitalisation (O/N)	Sérotype VCD
<b>3106-0405</b>	Placebo	Philippines	séropositif	11	1055	O	O	O	DENV-3
<b>3107-0350</b>	Placebo	Philippines	séropositif	9	208	O	N	O	DENV-3
<b>2626-0309</b>	Placebo	Nicaragua	séropositif	9	686	O	N	O	DENV-2
<b>2321-1442</b>	Placebo	Colombie	séropositif	8	1007	O	N	O	DENV-1
<b>3105-0360</b>	TAK-003	<b>Philippines</b>	<b>séronégatif</b>	5	524	<b>O</b>	<b>O</b>	O	<b>DENV-3</b>
<b>3105-1260</b>	TAK-003	<b>Philippines</b>	<b>séropositif</b>	4	1059	<b>O</b>	<b>O</b>	O	<b>DENV-3</b>
<b>3108-0622</b>	TAK-003	<b>Philippines</b>	<b>séronégatif</b>	8	349	O	N	O	<b>DENV-3</b>

Source : CSR DEN-301, tableau 11.ggg

DHF : Dengue hémorragique

EV : efficacité vaccinale

DCAC : Comité d'adjudication des cas de dengue

Tableau 18 : Caractéristiques des cas de dengue hémorragique survenus au cours de l'essai DEN-301, chez les sujets vaccinés avec TAK-003 (critères de l'OMS 1997), population PPS

N° sujet	Groupe	Pays	Statut sérologique	Age (années)	Temps*(jours)	Dengue sévère (O/N)	DHF (O/N)	Hospitalisation (O/N)	Sérotype VCD
3106-0982	TAK-003	Philippines	séropositif	12	255	N	O	O	DENV-3
3105-0360	TAK-003	Philippines	<b>séronégatif</b>	5	524	O	O	O	DENV-3
3106-0189	TAK-003	Philippines	<b>séronégatif</b>	5	573	N	O	O	DENV-3
3105-1260	TAK-003	Philippines	séropositif	4	1059	O	O	O	DENV-3
3409-0286	TAK-003	Sri Lanka	<b>séronégatif</b>	8	937	N	O	O	DENV-3
3409-0007	TAK-003	Sri Lanka	séronégatif	12	952	N	O	O	DENV-3
3409-0547	TAK-003	Sri Lanka	séropositif	13	965	N	O	O	DENV-3
3410-0446	TAK-003	Sri Lanka	séropositif	4	837	N	O	O	DENV-1

Source : CSR DEN-301, tableau 11.hhh

\*Période de temps (en jours) écoulée depuis la dernière dose reçue

DCAC : Dengue Case Adjudication Committee

DVC : Dengue Virologiquement Contrôlée

DHF : Dengue hémorragique

### 3.3.4 Populations particulières

Les données concernant l'utilisation du vaccin TAK-003 dans des populations de sujets à risque de formes graves de dengue, tels que les sujets drépanocytaires, obèses ou diabétiques, ne sont pas disponibles. Dans l'essai DEN-301, les sujets inclus devaient être en bonne santé et ne devaient pas présenter, à l'inclusion, de maladie chronique, de type cardiaque, rénale ou hépatique. Les sujets présentant un diabète insulino-dépendant étaient exclus de l'étude.

Concernant l'évaluation de TAK-003 chez les adultes (45 ans - 60 ans) et chez les personnes âgées (> 60 ans – 79 ans), le demandeur précise qu'un essai est en cours de préparation pour déterminer l'efficacité et le profil de sécurité de TAK-003, dans ces populations vivant en zones endémiques. Les résultats de cet essai sont prévus pour 2027.

De même, il n'y a pas de données disponibles chez les personnes immunodéprimées, notamment chez les personnes vivant avec le VIH. De ce fait, l'utilisation du vaccin TAK-003 est contre indiquée chez les sujets présentant une infection au VIH symptomatique, ou asymptomatique, accompagnée de signes d'altération de la fonction immunitaire.

En raison d'un manque de données chez les femmes enceintes ou allaitantes, l'utilisation du vaccin TAK-003 est contre indiquée chez ces dernières.

### 3.3.5 Interchangeabilité

Aucune donnée d'interchangeabilité entre les vaccins Dengvaxia et TAK-003 n'est disponible à ce jour.

### 3.3.6 Durée de protection

**La durée de protection contre la DVC**, en l'absence de démonstration de corrélat de protection et au-delà des données d'efficacité présentées, **n'est pas encore déterminée**. Dans la prévention de la DVC, les données disponibles indiquent un déclin rapide de la protection entre la première et la deuxième année. **Les données d'efficacité vaccinale sont aujourd'hui disponibles au temps  $t_{57}$  mois après la première dose (soit 4,75 ans), et indiquent, à cette échéance, une efficacité vaccinale globale cumulée de l'ordre de 59,2 %** (dans la population PPS).

De plus, l'essai DEN-301 a été amendé afin d'introduire, en fin de partie 3, l'évaluation de l'efficacité et de la sécurité d'une dose de rappel, donnée 4 à 4,5 ans après la deuxième dose de vaccin, chez les enfants âgés de 4 à 11 ans, préalablement vaccinés. Cette partie de l'essai appelée « booster phase » est en cours. Les sujets sont suivis pendant une période de 2 ans après l'injection de rappel.

### 3.3.7 Efficacité de TAK-003 par génotype au sein des sérotypes de DENV

Les données préliminaires évaluant l'efficacité vaccinale du vaccin TAK-003 par génotypes, au sein des quatre sérotypes DENV retrouvés en circulation, au cours des 21 premiers mois de l'étude DEN-301, ont démontré **une efficacité vaccinale globalement consistante sur l'ensemble des génotypes au sein d'un même sérotype**. Ces données ne sont, pour l'instant, pas publiées.

### 3.3.8 Caractéristiques de Qdenga versus Dengvaxia® et Butantan-DV

A titre informatif, il existe actuellement trois vaccins autorisés et disponibles ou en cours de développement clinique avancé, dans la lutte contre la dengue. Les trois vaccins sont des vaccins vivants

atténués, et contiennent les 4 sérotypes vaccinaux DENV-1 à DENV-4. Ils diffèrent entre eux i) sur le nombre de doses requises pour obtenir un schéma vaccinal complet (1 dose à 3 doses), et *de facto* ii) sur le délai nécessaire pour obtenir la réalisation d'un schéma complet (jusqu'à un an). D'autres vaccins anti-dengue sont également en développement, avec des stratégies basées sur des vaccins inactivés, des vaccins recombinants, des vaccins à ADN ou basés sur la technique de l'ARNm. Les caractéristiques de ces trois vaccins ainsi que les EV associées dans les critères de jugement suivis au cours des essais pivotaux sont présentées dans le tableau 19.

**Tableau 19 : Comparaison des efficacités vaccinales des trois vaccins tétravalents contre la dengue (Dengvaxia®, Qdenga et Butantan-TV) d'après Paz-Bailey *et al.*, 2024 (92)**

	<b>Dengvaxia® (CYD-TDV)</b>	<b>Qdenga (TAK-003)</b>	<b>Butantan-DV (TV003)</b>
<b>Fabricant</b>	Sanofi Pasteur	Takeda	National Institutes of Health, Institut Butantan, et Merck & Co
<b>Statut</b>	Recommandé par l'OMS pour i) les personnes séropositives âgées de 9 à 45 ans, ou ii) toute personne vivant dans une zone à forte séroprévalence (>80%)	L'OMS recommande l'introduction du TAK-003 chez les enfants âgés de 6 à 16 ans dans des zones où l'intensité de la transmission virale est élevée.	Essai clinique de phase 3 en cours
<b>Plateforme</b>	4 virus chimériques de chaque sérotype viral DENV, dérivés du virus de la fièvre jaune	Virus DENV-2 atténué, et trois virus chimériques pour chacun des trois sérotypes DENV-1, DENV-3 et DENV-4	Virus DENV-1, DENV-3 et DENV-4 atténués, et un virus chimérique DENV-2 dérivé de DENV-4
<b>Age des sujets de l'essai clinique</b>	9 – 16 ans	6 – 16 ans	2 – 59 ans
<b>Nombre de doses</b>	3 doses espacées de 6 mois	2 doses espacées de 3 mois	Une dose unique
<b>Dépistage (sérologie) pré vaccinal nécessaire ?</b>	OUI	NON	Inconnu
<b>Délai maximal d'évaluation de l'efficacité vaccinale</b>	25 mois pour la prévention de la DVC 60 mois pour la prévention des hospitalisations	54 mois pour la prévention de la DVC 54 mois pour la prévention des hospitalisations	24 mois pour la prévention de la DVC
<b>EV chez les sujets séropositifs</b>			
Prévention de la DVC (EV globale)	76 % (64 à 84 %)	64 % (58 à 69 %)	89 % (78 à 96 %)
Prévention de la DVC par sérotype			
DENV-1	67 % (46 à 80 %)	56 % (45 à 65 %)	97 % (81 à 100 %)
DENV-2	67 % (47 à 80 %)	80 % (73 à 86 %)	84 % (63 à 94 %)
DENV-3	80 % (67 à 88 %)	52 % (37 à 64 %)	NR
DENV-4	89 % (80 à 94 %)	71 % (40 à 86 %)	NR
Prévention des hospitalisations (EV globale)	79 % (46 à 80 %)	86 % (79 à 91 %)	NR
Prévention des hospitalisations par sérotype			
DENV-1	78 % (55 à 90 %)	67 % (37 à 82 %)	NR
DENV-2	82 % (66 à 90 %)	96 % (90 à 98 %)	NR
DENV-3	63 % (18 à 83 %)	74 % (39 à 89 %)	NR

DENV-4	89 % (62 à 99 %)	100 % (NE)	NR
<b>EV chez les sujets séronégatifs</b>			
Prévention de la DVC (EV globale)	39 % (-1 à 63 %)	54 % (42 à 63 %)	74 % (58 à 84 %)
Prévention de la DVC par sérotype			
DENV-1	41 % (-7 à 67 %)	45 % (26 à 60 %)	86 % (69 à 94 %)
DENV-2	-21 % (-136 à 38 %)	88 % (79 à 93-%)	58% (21 à 78 %)
DENV-3	52 % (-6 à 78 %)	-16 % (-108 à 36-%)	NR
DENV-4	65 % (24 à 84 %)	-106 % (-629 à 42 %)	NR
<b>Prévention des hospitalisations (EV globale)</b>	-41 % (-168 à 93 %)	79 % (64 à 88 %)	NR
Prévention des hospitalisations par sérotype			
DENV-1	-37 % (-219 à 41 %)	78 % (44 à 92 %)	NR
DENV-2	-141 % (-795 à 35 %)	100 % (NE)	NR
DENV-3	15 % (-225 à 78 %)	-88 % (-573 % à 48 %)	NR
DENV-4	7 % (-712 à 89 %)	100 % (NE)	NR

DVC : dengue virologiquement contrôlée

EV : efficacité vaccinale

NR : Non rapporté

NE : Non évaluable

Les données comparatives présentées dans l'article de **Paz-Bailey et al.**<sup>18</sup>, indiquent que sur le critère de la prévention de la DVC, les trois vaccins démontrent une EV globale chez les sujets séropositifs à l'inclusion. Dengvaxia montrait une meilleure efficacité vaccinale, à 25 mois, sur les sérotypes DENV-3 et DENV-4 (80 % et 89 % ; respectivement), alors que sur ce même critère, le vaccin Qdenga démontrait une meilleure efficacité sur le sérotype viral DENV-2 (80 %), à l'échéance de 54 mois. A noter que le vaccin Butantan-DV démontre, à l'échéance de 24 mois, une très bonne EV contre les sérotypes viraux DENV-1 et DENV2 (97 % et 84 %, respectivement).

Chez les sujets séronégatifs à l'inclusion, Dengvaxia ne démontrait pas d'EV globale sur le critère de la prévention de la DVC, à l'inverse des deux autres vaccins. Dengvaxia ne démontrait qu'une efficacité contre le sérotype viral DENV-4 à 25 mois (65 %). Chez les mêmes sujets, Qdenga démontre une EV contre les sérotypes viraux DENV-1 et DENV-2 à l'échéance de 54 mois. Le vaccin du Butantan, démontre, quant à lui, une meilleure efficacité sur le sérotype viral DENV-1 (86 %), à l'échéance de 24 mois.

L'EV sur les sérotypes DENV-3 et DENV-4 n'a pu être démontrée, du fait de l'absence de cas d'infection à ces sérotypes durant le suivi clinique<sup>19</sup>.

<sup>18</sup> Paz-Bailey G, Adams LE, Deen J, Anderson KB, Katzelnick LC. Dengue. Lancet 2024;403(10427):667-82. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)02576-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(23)02576-X)

<sup>19</sup> Kallás EG, Cintra MA, Moreira JA, Patiño EG, Braga PE, Tenório JC, et al. Live, attenuated, tetravalent Butantan-dengue vaccine in children and adults. N Engl J Med 2024;390(5):397-408. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2301790>

### 3.3.9 Conclusion sur l'efficacité à long terme du vaccin TAK-003

L'essai clinique pivotale DEN-301 est l'essai clinique de phase III qui documente l'efficacité vaccinale à court terme (12 mois et 18 mois) et à long terme (4,5 ans) du vaccin TAK-003, dans la prévention de la dengue symptomatique et des hospitalisations dues à une DVC, chez des enfants et adolescents âgés de 4 à 16 ans, vivant en zones endémiques de dengue. Les sujets étaient dépistés au moment de l'inclusion quant à leur statut sérologique vis-à-vis de la dengue (test de micro-neutralisation MNT<sub>50</sub>). Les deux doses de TAK-003 étaient données à 3 mois d'intervalle (M0 et M3), et les sujets ont été suivis jusqu'à 4,5 ans après leur première injection (57 mois après la première injection). 20 099 sujets de 4 à 16 ans ont été randomisés (N = 13 401 dans le groupe vaccin, et N = 6 698 dans le groupe placebo). **Sur les critères exploratoires, les données d'efficacité à long terme (c'est-à-dire obtenues 57 mois après la première dose dans la population *per protocol*), appellent les commentaires suivants :**

**Au cours de la période étudiée, il a été montré que l'EV du vaccin TAK-003 variait en fonction du statut sérologique du sujet, ainsi qu'en fonction du sérotype viral impliqué.**

– Dans la prévention de la DVC symptomatique :

- Chez les sujets séropositifs à l'inclusion, le vaccin TAK-003 s'est montré efficace contre les quatre sérotypes viraux DENV, avec une EV allant de 51,8 % (contre le sérotype viral DENV-3) à 80,2 % (contre le sérotype viral DENV-2) ;
- Chez les sujets séronégatifs à l'inclusion, le vaccin TAK-003 a démontré une efficacité modérée contre le sérotype DENV-1 (43,0 %) et une efficacité élevée contre le sérotype DENV-2 (86,7 %). En revanche, le vaccin TAK-003 n'a pas démontré d'efficacité contre le sérotype DENV-3 (-7,5 %) ni sur le sérotype DENV-4 (-103,1 %). Cette absence d'efficacité sur les sérotypes DENV-3 et DENV-4 était notée dès les années 1 et 2 du suivi post vaccinal.

– Dans la prévention des hospitalisations causées par une DVC :

- Chez les sujets séropositifs à l'inclusion, le vaccin TAK-003 s'est montré efficace contre DENV-1 (72,1 %), contre DENV-2 (98,0 %) et contre DENV-3 (72,4 %). Pour le sérotype DENV-4, le nombre de cas d'infections était limité dans les deux groupes, ceci ne permettant pas une évaluation correcte de l'efficacité sur ce sérotype ;
- Chez les sujets séronégatifs à l'inclusion, l'EV dans la prévention des hospitalisations dues à une DVC a été démontrée sur le sérotype DENV-1 (78,7%). Pour le sérotype DENV-2, il y avait 0 cas dans le groupe vaccin et 20 cas dans le groupe placebo, donnant une EV de 100% (IC à 95% : NE – NE). L'efficacité contre le sérotype DENV-3 n'a pas été démontrée (EV = -85,6 %). Par ailleurs, un seul sujet appartenant au groupe placebo et atteint d'une DVC au sérotype DENV-4 a été hospitalisé, ne permettant pas une évaluation correcte de l'efficacité vaccinale sur ce sérotype viral.

Sur la période des 57 mois de suivi, l'efficacité vaccinale globale cumulée était plus élevée dans la prévention des hospitalisations dues à une DVC (84,4 %) que dans la prévention de la DVC symptomatique (59,2 %). Dans la prévention de la DVC, les données disponibles indiquaient un déclin de la protection vaccinale entre la première année et la deuxième année post vaccination. Le déclin progressif d'efficacité vaccinale était particulièrement noté pour les sérotypes DENV-1, DENV-3 et DENV-4.

– Dans la prévention des formes sévères de dengue :

- L'efficacité vaccinale dans la prévention des dengues sévères n'a pas été statistiquement démontrée (EV = 63,1 % (IC à 95 % : -64,9 - 91,7 %)) en raison d'un faible nombre de

cas de dengues sévères rapportés au cours de la période étudiée (7 cas de dengue sévère rapportés au total ; 4 cas chez des sujets ayant reçu le placebo et 3 cas chez des sujets ayant reçu le vaccin TAK-003). A noter que les trois cas de dengue sévère survenant chez les sujets vaccinés avec TAK-003 étaient causés par le sérotype viral DENV-3.

- L'efficacité vaccinale dans la prévention des dengues hémorragiques (DHF) était de 71,7 % au cours de la période étudiée (22 cas de DHF au total ; 14 cas chez des sujets ayant reçu le placebo et 8 cas chez des sujets ayant reçu le vaccin TAK-003). Chez les sujets séropositifs, l'EV était démontrée à 83,6 %. A contrario, chez les sujets séronégatifs, le vaccin TAK-003 ne démontrait pas d'efficacité vaccinale sur la période considérée (-2,6 %). Sur les 8 sujets vaccinés présentant une DHF, 4 sujets étaient séropositifs et 4 sujets étaient séronégatifs. Les quatre cas de dengue hémorragique survenus chez les sujets vaccinés et séronégatifs étaient causés par le sérotype DENV-3.
- Dans la prévention de la DVC symptomatique et des hospitalisations causées par une DVC, par catégorie d'âge :
  - Le vaccin TAK-003 démontre une efficacité vaccinale dans la prévention de la DVC dans les 3 catégories d'âge, avec des faibles valeurs d'EV observées chez les enfants âgés de 4 à 5 ans (41,1 %), comparées aux valeurs d'EV plus élevées chez les enfants âgés de 6 à 11 ans (61,0 %) et les adolescents âgés de 12 à 16 ans (67,6 %). La même observation d'une meilleure efficacité avec l'âge est faite sur l'EV dans la prévention des hospitalisations dues à une DVC : 61,5 % chez les enfants de 4-5 ans, versus 86,8 % et 88,6 % chez les enfants de 6-11 ans et adolescents de 12-16 ans respectivement. L'efficacité du vaccin apparaît donc meilleure avec l'âge au sein de la population considérée, et ceci apparaît cohérent avec les titres en Ac neutralisants obtenus au cours des études d'immunogénicité démontrant des MGT plus élevées chez les sujets les plus âgés.
  - Des analyses complémentaires réalisées en fonction du statut sérologique des sujets montrent que l'efficacité du vaccin TAK-003 n'était pas statistiquement significative dans la prévention de la DVC chez les enfants âgés de 4 à 5 ans séronégatifs. Dans la prévention des hospitalisations dues à une DVC, l'efficacité du vaccin n'était pas statistiquement démontrée chez les enfants âgés de 4 à 5 ans séropositifs, ni chez les enfants âgés de 4 à 5 ans séronégatifs, ceci ne permettant pas de conclure.

Chez les enfants âgés de 6 à 16 ans, le vaccin TAK-003 démontre une efficacité vaccinale quel que soit le statut sérologique, et sur les deux critères. Cependant, chez les adolescents de 12-16 ans séropositifs à l'inclusion, des variations importantes de l'EV pouvaient être observées d'année en année, notamment dès l'année 2 (sur le critère de la prévention de la DVC) ou au cours des 18 derniers mois de l'étude (sur le critère de la prévention des hospitalisations dues à une DVC), entraînant des EV non statistiquement significatives dans cette catégorie d'âge. Il était également noté que l'efficacité vaccinale était davantage persistante au cours du temps chez les adolescents âgés de 12 à 16 ans.

**Tableau 20 : Synthèse des efficacités vaccinales cumulées de TAK-003 au cours des analyses exploratoires, de 30 jours post deuxième dose à la fin de la partie 3 (54 mois après la deuxième dose) – population PPS**

	Efficacité vaccinale (%) dans la prévention de la DVC (IC à 95%)	Efficacité vaccinale (%) dans la prévention des hospitalisations dues à une DVC (IC à 95%)	Efficacité vaccinale (%) dans la prévention de la dengue sévère (IC à 95%)	Efficacité vaccinale (%) dans la prévention de la dengue hémorragique (IC à 95%)
Globale	59,2 (53,5 – 64,2)	84,4 (77,8 – 89,1)	63,1 (-64,9 – 91,7)	71,7 (32,6 – 88,1)
<b>Chez les sujets séropositifs</b>				
Tous sérotypes confondus	62,7 (56,3 - 68,2)	87,2 (79,7 - 91,9)	87,7 (-10,4 – 98,6)	83,6 (49,1 – 94,7)
DENV-1	54,4 (42,0 - 64,2)	72,1 (45,0 - 85,9)	-	-
DENV-2	80,2 (72,0 - 86,0)	98,0 (91,6 - 99,5)	-	-
DENV-3	51,8 (35,6 - 63,9)	72,4 (34,2 - 88,4)	-	-
DENV-4	73,2 (42,0 - 87,6)	100,0 (NE - NE)	-	-
<b>Chez les sujets séronégatifs</b>				
Tous sérotypes confondus	50,2 (37,0 - 60,7)	77,9 (60,8 - 87,5)	<-999,0 (NE - NE)	-2,6 (-460,1 – 81,2)
DENV-1	43,0 (22,0 - 58,3)	78,7 (44,6 - 91,8)	-	-
DENV-2	86,7 (75,4 - 92,8)	100,0 (NE - NE)	-	-
DENV-3	-7,5 (-94,8 - 40,6)	-85,6 (-565,3 - 48,2)	-	-
DENV-4	-103,1 (-619,7 - 42,7)	100,0 (NE - NE)	-	-

NE : Non évaluable

## 3.4 Tolérance

Les données présentées dans cette section concernent les événements indésirables, hors DVC, survenus au cours du développement clinique du vaccin TAK-003. Les données relatives aux DVC sont présentées dans la section suivante (section Innocuité).

### 3.4.1 Événements indésirables (hors DVC)

La publication de **Patel et al.** en 2023<sup>20</sup> détaille les résultats de l'analyse intégrée de sécurité (ISA), réalisée à partir des données de 5 essais cliniques contrôlés par placebo (DEN-203, DEN-204, DEN-301, DEN-304 et DEN-315) chez des sujets âgés de 4 à 60 ans, afin d'évaluer le profil de tolérance du vaccin TAK-003. Cette analyse a inclus 14 627 sujets vaccinés et 7 167 sujets ayant reçu le placebo. Les périodes de suivi allaient de 6 à 48 mois. A noter que les résultats sont principalement influencés par les données de l'essai DEN-301 qui incluait 20 071 sujets âgés de 4 à 16 ans (91,5 % du groupe TAK-003 et 93,4 % du groupe placebo de l'ISA). Cette analyse n'inclut que les données allant jusqu'à 36 mois de suivi de l'essai DEN-301.

**En termes d'événements indésirables (EI) sollicités**, les signes de réactogénicité locaux et systémiques étaient, dans l'ensemble, plus fréquents après l'injection de la première dose qu'après l'injection de la seconde dose, avec une fréquence plus élevée des EI liés au vaccin dans le groupe TAK-003 comparée au groupe placebo. Dans les deux groupes, la douleur au site d'injection était l'EI local le plus fréquent (41,8 % dans le groupe TAK-003 vs 25,4 % dans le groupe placebo). Elle était plus

<sup>20</sup> 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>

élevée chez les adolescents âgés de 12 à 17 ans (45,8 %) et chez les adultes âgés de 18 à 60 ans (56,3 %). Les céphalées représentaient les EI systémiques les plus fréquents (33,8 % dans le groupe TAK-003 et 30,1 % dans le groupe placebo). En revanche, il y avait moins de fièvre considérée comme reliée dans le groupe TAK-003 que dans le groupe placebo après chaque dose (5,4 % vs 6,1 % respectivement). La majorité de ces EI étaient d'intensité transitoire et d'intensité légère à modérée. Néanmoins, il y avait davantage d'EI sévères rapportés (douleur au site d'injection, érythème et un gonflement prolongé) dans le groupe TAK-003 que dans le groupe placebo. La proportion des EI systémiques sévères prolongés était similaire dans les deux groupes de l'essai.

**Les EI non sollicités reliés** (définis comme survenant jusqu'à 28 jours post-injection) étaient plus fréquents dans le groupe TAK-003 comparé au groupe placebo (3,0 % vs 1,7 %, respectivement) et ils étaient dominés par les réactions au niveau du site d'injection de type prurit (0,7 % dans le groupe TAK-003 vs absence dans le groupe placebo) et de type ecchymose (0,7 % dans le groupe TAK-003 vs <0,1 % dans le groupe placebo). La plupart des EI non sollicités était transitoire et d'intensité légère à modérée. Néanmoins, 19 sujets du groupe TAK-003 (0,5 %) et 3 sujets du groupe placebo (0,2 %) ont rapporté des EI non sollicités sévères avec des proportions similaires entre les différents groupes d'âge (enfants, adolescents et adultes). Cinq sujets du groupe TAK-003 (0,1 %) ont expérimenté des EI sévères jugés liés au vaccin (myalgie, anhédonie, malaise, infections respiratoires hautes et pyrexie).

Quelques cas de réactions d'hypersensibilité jugés comme liés au vaccin (4 sujets, soit 0,03 %, dans le groupe TAK-003) ou au placebo (4 sujets, soit 0,06 %, dans le groupe placebo) ont été rapportés (94).

**L'incidence des EI graves (EIG)** était plus faible dans le groupe TAK-003 que dans le groupe placebo (2,73 EIG pour 100 personnes-année dans le groupe TAK-003 vs 3,28 pour 100 personnes-année dans le groupe placebo) avec moins de DVC, de DHF et d'infections virales dans le groupe TAK-003. Les EIG les plus fréquemment rapportés dans les deux groupes (placebo et TAK-003) étaient les infections et les infestations : la dengue était l'EIG le plus fréquemment rapporté dans le groupe placebo (0,55 pour 100 personnes-année) et les appendicites dans le groupe TAK-003 (0,18 pour 100 personnes-année). Plus de 95 % des EIG sont apparus à plus de 30 jours après la vaccination et se sont résolus en une à deux semaines dans la majorité des cas. Cinq sujets ont expérimenté des EIG considérés comme reliés (hypersensibilité au produit, DVC et DHF) : 4 sujets du groupe placebo et un sujet du groupe TAK-003. Chez ce dernier, âgé de 14 ans et séropositif à l'inclusion, il s'agissait d'une suspicion de dengue qui est survenue au cours de la deuxième semaine après la première dose de vaccin et qui s'est résolue en 5 jours. Le résultat de la RT-PCR était négatif pour le virus sauvage de la dengue.

**La proportion des EI ayant entraîné la sortie de l'essai ou l'arrêt de l'administration** du vaccin/placebo était faible (moins de 1 %) dans les deux groupes de l'essai (94).

Selon le statut sérologique, l'incidence globale des EI en lien avec la réactogénicité au vaccin était plus élevée chez les sujets séronégatifs vaccinés que chez les sujets séropositifs, avec des taux d'incidence élevés chez les adolescents (61,9 % pour les EI locaux et 65,6 % pour les EI systémiques) et les adultes (60,0 % et 49,8 %, respectivement) en comparaison aux enfants (39,1 % et 35,0 %, respectivement). Il est également noté qu'il y avait plus d'EI non sollicités rapportés chez les sujets séronégatifs à la fois dans le groupe TAK-003 (23,7 % vs 19,1 % chez les séropositifs) et dans le groupe placebo (24,7 % vs 22,0 % chez les séropositifs). La proportion des EIG était similaire dans le groupe TAK-003 et dans le groupe placebo, indépendamment du statut sérologique à l'inclusion (94).

De plus, il est à noter que, dans l'ensemble, les résultats issus d'une analyse de sensibilité réalisée avec un sous-groupe d'analyse d'innocuité dit « toutes études » incluant 10 essais cliniques (DEN-106, DEN-203, DEN-204, DEN-205, DEN-301, DEN-304, DEN-315, DEN-305, DEN-314, DEN-313)

sont cohérents avec les données de tolérance présentées ci-dessus, et retrouvées dans l'ISA (*données non publiées*).

### **Focus sur les réactions anaphylactiques associées au vaccin TAK-003**

Aucune réaction anaphylactique en lien avec le vaccin n'a été retrouvée lors de l'ISA. En revanche, quelques cas de réaction d'hypersensibilité considérés comme reliés et survenus dans les 4 premiers jours suivant l'administration du placebo/vaccin ont été rapportés (4 sujets, soit 0,03 %, dans le groupe TAK-003 et 4 sujets, soit 0,06 %, dans le groupe placebo). Ces EI n'étaient pas considérés comme des EIG et se sont résolus en 2 à 7 jours.

Il est cependant important de souligner que des cas d'anaphylaxie associés au vaccin TAK-003 ont été signalés après le début du programme de vaccination de masse au Brésil. En effet, entre le 1<sup>er</sup> mars 2023 et le 11 mars 2024, 380 358 doses du vaccin TAK-003 ont été administrées au Brésil, avec 24 cas confirmés d'anaphylaxie, soit 63,1 cas par million de doses administrées du vaccin TAK-003, et 3 cas de choc anaphylactique. L'âge médian des cas d'anaphylaxie était de 10,5 ans (âge min : 4 ans ; age max : 38 ans). Pour 4 sujets (16,7 %), le vaccin TAK-003 était co-administré avec le vaccin contre les papillomavirus (HPV). **Ce taux de notification de cas d'anaphylaxie associée au vaccin TAK-003 est plus élevé que celui observé pour l'ensemble des vaccins du programme vaccinal national au Brésil, qui est de 0,14 par million de doses administrées (pour information, le taux de notification le plus élevé, observé avec le vaccin contre la rage, est de 2,79 par million de doses administrées) (95).**

Pour rappel, l'anaphylaxie est une réaction indiquée dans les mises en garde et les précautions d'emploi du RCP du vaccin. Elle est considérée comme un risque potentiel important dans le plan de gestion de risques.

### **3.4.2 Tolérance à long terme (hors DVC)**

Tricou *et al.*<sup>21</sup>, en 2024, rapportent des données de tolérance à long terme issues de l'essai pivotale DEN-301, obtenues jusqu'à 57 mois après la première dose, soit 4,5 ans après vaccination. La proportion des EI survenus pendant la partie 3 de l'essai (c'est-à-dire, de 18 mois à 57 mois post-vaccination) était similaire dans le groupe TAK-003 et dans le groupe placebo, indépendamment du statut sérologique du sujet à l'inclusion et de leur sévérité. De plus, il était noté, chez les sujets séropositifs à l'inclusion, que 6 % des sujets du groupe placebo et 5 % des sujets du groupe TAK-003 rapportaient un ou plusieurs EI. Chez les sujets séronégatifs à l'inclusion, il y avait respectivement 5,7 % et 4,9 % des sujets qui rapportaient des EI. **Aucun EIG rapporté au cours des 57 mois de l'essai DEN-301 n'a été considéré comme relié au vaccin.**

### **3.4.3 Grossesse et allaitement**

Les études réalisées chez l'animal n'ont pas détecté d'effets délétères directs ou indirects, au cours des études de reprotoxicité. **Le vaccin TAK-003 n'a pas été étudié chez la femme enceinte au cours des essais cliniques** (la grossesse était un critère de non-inclusion pour tous les essais cliniques). Des cas de grossesse ont néanmoins été rapportés chez des femmes exposées au vaccin TAK-003.

<sup>21</sup> Tricou V, Yu D, Reynales H, Biswal S, Saez-Llorens X, Sirivichayakul C, et al. Long-term efficacy and safety of a tetravalent dengue vaccine (TAK-003): 4·5-year results from a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Glob Health* 2024;12(2):e257-e70. [http://dx.doi.org/10.1016/s2214-109x\(23\)00522-3](http://dx.doi.org/10.1016/s2214-109x(23)00522-3)

Huit décès néonataux ont été rapportés à la suite de grossesses survenues au cours du développement clinique du vaccin TAK-003. Ces huit grossesses sont survenues au cours de l'essai pivotal DEN-301 (ceci malgré les mesures de contraception imposées dans le protocole clinique). Un décès néonatal faisait suite à une grossesse exposée au vaccin TAK-003 et les 7 autres à la suite de grossesses non exposées (groupe placebo), mais aucun de ces décès n'a été considéré comme relié au vaccin TAK-003. Les données étant parcellaires pour conclure à l'innocuité du vaccin au cours de la grossesse, **le vaccin TAK-003 est contre-indiqué chez la femme enceinte.**

Il n'y a pas de données disponibles sur la possible excrétion des sérotypes vaccinaux TAK-003 dans le lait maternel. Cependant, des données publiées ont montré un passage possible du virus sauvage de la dengue dans le lait maternel de mères allaitantes et infectées par le virus (cf. RCP du vaccin (1)).

#### 3.4.4 Décès

Les décès ont été enregistrés au cours des 19 essais et sont rapportés ci-dessous. Au total, **27 décès sont survenus pendant le développement clinique du vaccin TAK-003** : 2 décès dans l'essai DEN-204, 2 décès dans l'essai DEN-305 et 23 décès dans l'essai pivotal DEN-301 jusqu'à la fin de la partie 3 (ie jusqu'à 4 ans et 6 mois après la seconde dose de vaccin). Au total, il y avait 20 décès survenus dans le groupe TAK-003 et 7 décès dans le groupe placebo. Les causes des décès étaient : tuberculose pulmonaire (n=1), abus de drogue (n=1), arrêt cardiaque (n=1), malformation artérioveineuse (n=1), méningite aseptique (n=1), lésion pulmonaire traumatique (n=1), néoplasie (n=2), coagulation intravasculaire disséminée (n=1), noyade (n=1), suicide/homicide (n=6), accident de la route (n=3), blessures (n=2), traumatismes crâniens ou craniocérébraux (n=2), syndrome de défaillance multiple d'organe (n=1), hémorragie gastrointestinale (n=1), asphyxie (n=2).

**Aucun décès rapporté au cours du développement clinique du vaccin TAK-003 n'a été jugé par les investigateurs comme relié au vaccin.**

En synthèse,

Dans l'ensemble, bien que l'administration du vaccin TAK-003 soit associée à une proportion plus importante d'EI locaux et systémiques sollicités que celle observée dans le groupe placebo, les données de l'analyse intégrée de sécurité suggèrent que le vaccin TAK-003 présente une bonne tolérance en termes de réactogénicité locale et systémique dans la population analysée, ie les sujets âgés de 4 à 60 ans. Aucun risque important de sécurité n'a été identifié dans l'analyse intégrée de sécurité. Par ailleurs, l'évaluation à long-terme de la tolérance dans l'essai DEN-301 (jusqu'à 57 mois post-vaccination) ne révèle pas de signaux de sécurité important (hors-DVC), en lien avec l'administration du vaccin TAK-003. De plus, le vaccin TAK-003 apparaît bien toléré, indépendamment de l'âge et du statut sérologique du sujet à l'inclusion. [Les données de sécurité à long terme dont il est question ici n'intègrent pas le cas particulier des DVC survenue après la vaccination, qui sont mentionnées à la section suivante intitulée « Innocuité »].

**Il est néanmoins important de souligner que des cas d'anaphylaxie associés au vaccin TAK-003 ont été signalés après son introduction au Brésil lors d'une vaste campagne de vaccination de masse initiée en février 2024. L'anaphylaxie est considérée comme un risque potentiel important dans le plan de gestion des risques.**

#### 3.4.5 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Un PGR a été mis en place, dans le cadre des procédures de suivi de tout nouveau produit sur le marché. Le PGR v.3.0 est disponible en Pièce complémentaire 3.

Les risques importants identifiés, potentiels et les informations manquantes issus du Plan de Gestion des Risques sont résumées ci-dessous :

Tableau 21 : Point de suivi particulier pour QDENGGA

<b>Risques importants identifiés</b>	– Aucun
<b>Risques importants potentiels</b>	– Anaphylaxie incluant le choc anaphylactique – Dengue due à la diminution de la protection contre la dengue au fil du temps – Dengue sévère et/ou hospitalisation causée par le sérotype 3 ou 4 de la dengue chez les personnes vaccinées et non infectées précédemment par le virus de la dengue
<b>Informations manquantes</b>	– Utilisation par inadvertance au cours de la grossesse ou de l’allaitement – Immunogénicité chez les personnes immunodéprimées – Immunogénicité de l’administration concomitante avec d’autres vaccins autres que le VHA, fièvre jaune et HPV – Réactogénicité d’une dose de rappel

### Plan de pharmacovigilance

Les études faisant partie du plan de pharmacovigilance de QDENGGA sont les études DEN-301, DEN-303 et DEN-308 qui ont été décrites précédemment.

### Plan de minimisation du risque

Afin de minimiser les risques, des précautions d’emploi et de surveillance avant et pendant la mise sous traitement sont préconisées dans le RCP. Aucune autre mesure additionnelle de minimisation du risque n’est prévue dans le PGR de QDENGGA.

## 3.5 Innocuité

Les cas de DVC survenue après la vaccination sont ici reportés comme des signaux de sécurité, mais ils sont également mentionnés en tant que possible échec vaccinal (*breakthrough infections*) dans la section « 7.3.3 Résultats d’efficacité vaccinale » de la recommandation HAS<sup>2</sup>.

L’expérience acquise avec le vaccin Dengvaxia a montré que la 3<sup>ème</sup> année post-vaccination semble être associée à une augmentation du risque de survenue de DVC chez les sujets séronégatifs vaccinés. Par conséquent, il est important d’évaluer si la vaccination par le vaccin TAK-003 est associée à un risque plus élevé de faire des formes graves de dengue à long terme, selon le statut sérologique du sujet à l’inclusion (cf. 4.6.1 « Rappel sur le phénomène de facilitation immune »)<sup>2</sup>.

Les essais DEN-203, DEN-204 et DEN-301 ont évalué la survenue, à long terme, de DVC survenues après la vaccination.

### 3.5.1 Risque de survenue de DVC dans l’essai DEN-203

Cf. recommandation HAS « Stratégie de vaccination contre la dengue - Place du vaccin Qdenga »<sup>2</sup>.

### 3.5.2 Risque de survenue de DVC dans l’essai DEN-204

Cf. recommandation HAS « Stratégie de vaccination contre la dengue - Place du vaccin Qdenga »<sup>2</sup>.

### 3.5.3 Risque de survenue de DVC dans l'essai DEN-301

Cf. recommandation HAS « Stratégie de vaccination contre la dengue - Place du vaccin Qdenga »<sup>2</sup>.

### 3.5.4 Caractéristiques et sévérité des cas de DVC survenus après vaccination

Cf. recommandation HAS « Stratégie de vaccination contre la dengue - Place du vaccin Qdenga »<sup>2</sup>.

### 3.5.5 Conclusions sur l'innocuité du vaccin TAK-003 en lien aux risques de survenues de DVC

Les données de la partie 3 de l'essai clinique pivotal DEN-301 sont disponibles et permettent de connaître l'incidence des DVC, des DVC ayant nécessité une hospitalisation, des formes sévères de dengue et des dengues hémorragiques, à l'échéance de 4,5 ans post vaccination.

Le vaccin TAK-003 diminue significativement le risque de développer des DVC chez les sujets séropositifs contre tous les sérotypes de la dengue et contre le sérotype DENV-1 et DENV-2 chez les sujets séronégatifs. Il est souligné que le risque de développer des DVC augmente au cours du temps, à la fois chez les sujets séropositifs et séronégatifs vaccinés. Cette augmentation du risque est plus marquée chez les sujets séronégatifs : les RR sont plus élevés chez ces derniers.

Par ailleurs, il est souligné que le risque de faire une DVC nécessitant une hospitalisation était plus faible que le risque de DVC sans hospitalisation, mais avait la même tendance à augmenter au cours du temps. De plus, le risque de faire une DVC nécessitant une hospitalisation était plus élevé chez les sujets séronégatifs que séropositifs. Néanmoins, l'incidence des cas de DVC hospitalisés restait très faible tout au long du suivi.

Les données indiquent que la vaccination réduit le risque de faire une dengue sévère chez les sujets séropositifs.

En revanche, chez les sujets séronégatifs vaccinés, tous les cas de formes sévères de dengue (dengue sévère et DHF) étaient dus au sérotype viral DENV-3 et sont survenus au cours des 3 premières années de suivi. A l'égard de ces risques relatifs estimés chez les sujets séronégatifs vaccinés, (même si statistiquement non significatifs), la question se pose sur la possibilité i) d'un manque d'efficacité vaccinale à l'égard du sérotype DENV-3 ou ii) sur le risque de facilitation immune que pourrait induire le vaccin à l'égard du sérotype DENV-3 pouvant favoriser la survenue de formes graves chez les séronégatifs vaccinés.

Les données de la littérature publiées à date sur l'efficacité et la sécurité du vaccin TAK-003, font état d'une problématique de sécurité chez les sujets séronégatifs, et infectés ultérieurement par le sérotype viral DENV-3. Les points de vue des auteurs divergent quant au risque potentiel en lien au sérotype DENV-3 chez les sujets séronégatifs vaccinés. Certains auteurs soulignent que les données cliniques du vaccin TAK-003 ne démontrent pas, en l'état, d'efficacité vaccinale sur les sérotypes DENV-3 et 4 chez les sujets séronégatifs, quel que soit le moment de l'étude, ni sur le sérotype DENV-1 à 24 mois de suivi ; et que les données mettent également en exergue un risque augmenté d'exacerbation de la maladie et d'hospitalisation chez les enfants vaccinés et ultérieurement infectés au sérotype DENV-3, qui ne permettrait pas l'utilisation de ce vaccin chez les sujets séronégatifs. En revanche, d'autres auteurs et investisseurs des essais, avancent que la totalité des données recueillies chez les sujets séronégatifs au cours des 57 mois de suivi semblent davantage démontrer un manque d'efficacité vaccinale, plutôt qu'un surrisque de dengue liée au vaccin TAK-003 chez les sujets vaccinés, mais elles

justifient néanmoins un suivi prolongé avant de pouvoir tirer toute conclusion. Ce risque est identifié comme un risque potentiel important dans le Plan de Gestion de Risques (PGR).

Par ailleurs, au cours de la période étudiée, les sujets séronégatifs et vaccinés par TAK-003, et présentant une DVC, démontraient davantage de signes de fuite plasmatique, comparé aux sujets séronégatifs recevant le placebo. En particulier, chez les sujets séronégatifs et vaccinés par TAK-003, et présentant une DVC au sérotype DENV-3, une plus grande proportion de fuite plasmatique et de thrombocytopenie était notée, comparé aux sujets séronégatifs recevant le placebo.

Sur la base de ces observations, et considérant le risque de facilitation immune pouvant être induit par de tels vaccins, les données obtenues à ce jour ne permettent pas d'écarter le risque potentiel de formes graves de dengue associées au sérotype viral DENV-3 chez les sujets séronégatifs vaccinés. De plus, le nombre très limité des cas ne permet pas de conclure pour le sérotype DENV-4.

### 3.5.6 Virémie vaccinale

Le vaccin TAK-003 est un vaccin vivant atténué pouvant ainsi induire une virémie vaccinale après son administration. Cette virémie vaccinale induite par le vaccin TAK-003 a été étudiée dans plusieurs essais cliniques, notamment les essais DEN-101, DEN-102, DEN-205 et DEN-301, utilisant différentes formulations de vaccin (faible dose et forte dose)<sup>22,23,24</sup>. La proportion de sujets présentant une virémie vaccinale variait d'un essai à l'autre, et ceci était fonction de l'endémicité de la région de résidence des sujets, et de la présence d'Ac neutralisants anti-dengue chez les sujets à l'inclusion.

Il en ressort que le vaccin TAK-003 peut induire une virémie vaccinale transitoire *in vivo*, avec un effet-dose (la virémie vaccinale est plus élevée en cas d'administration d'une formulation à forte dose). Le délai de survenue de la virémie était plus court chez les sujets séropositifs que chez les sujets séronégatifs, tandis que la durée moyenne de la virémie liée au sérotype DENV-2 était plus longue chez les sujets séronégatifs que chez les sujets séropositifs<sup>23</sup>. L'ARN vaccinal du sérotype DENV-2 était le plus fréquemment retrouvé *in vivo*, tandis qu'aucun ARN vaccinal du sérotype DENV-1 n'était retrouvé dans les essais. Les concentrations maximales retrouvées étaient de 4,9 log<sub>10</sub> ge/mL. La virémie était transitoire : elle n'était plus détectée à J30 de la vaccination. Moins de la moitié des sujets ayant fait une virémie vaccinale présentait du virus vaccinal infectieux (ou virus compétent pour la réplication)<sup>22</sup>. L'ARN viral n'a été que rarement détecté après la seconde dose de vaccin, suggérant que la réponse immune induite après la première dose de vaccin est suffisante pour inhiber la réplication virale observée après l'administration de la seconde dose.

Dans le cadre de son évaluation des risques pour l'environnement (Nb : TAK-003 répond à la définition d'un OGM), le demandeur Takeda a évalué le risque, pour un sujet vacciné par TAK-003 et présentant une virémie vaccinale, de transmettre et de disséminer le génome vaccinal, via la piqûre par un moustique *Aedes aegypti* ou *Aedes albopictus*. A ce titre, **Nguyet et al.**<sup>25</sup> ont estimé la quantité d'ARN viral,

<sup>22</sup> Osorio JE, Partidos CD, Wallace D, Stinchcomb DT. Development of a recombinant, chimeric tetravalent dengue vaccine candidate. *Vaccine* 2015;33(50):7112-20. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.11.022>

<sup>23</sup> Tricou V, Low JG, Oh HM, Leo YS, Kalimuddin S, Wijaya L, et al. Safety and immunogenicity of a single dose of a tetravalent dengue vaccine with two different serotype-2 potencies in adults in Singapore: a phase 2, double-blind, randomised, controlled trial. *Vaccine* 2020;38(6):1513-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.11.061>

<sup>24</sup> 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)

<sup>25</sup> Nguyet MN, Duong TH, Trung VT, Nguyen TH, Tran CN, Long VT, et al. Host and viral features of human dengue cases shape the population of infected and infectious *Aedes aegypti* mosquitoes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013;110(22):9072-7. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1303395110>

présente *in vivo* chez des sujets infectés par le virus sauvage de la dengue, nécessaire à une infection productive de moustiques via une piqûre.

Le niveau d'ARN viral nécessaire pour transmettre le virus à des moustiques, se nourrissant sur des sujets atteints de dengue (MID<sub>50</sub>) variait de 6,3 à 7,5 log<sub>10</sub> ge/mL, selon les quatre sérotypes de dengue. Ces niveaux d'ARN étaient largement plus élevés que les charges virales vaccinales retrouvées dans les essais cliniques DEN-101 (4,8 log<sub>10</sub> ge/ml) ou dans l'essai DEN-102 (4,9 log<sub>10</sub> ge/ml) ou dans l'essai DEN-205 (4,13 log<sub>10</sub> ge/ml). Ainsi, la faible charge virale vaccinale et la courte durée de la virémie observées au cours des essais cliniques conduits avec TAK-003 amènent les auteurs à suggérer que **le risque de transmission du virus vaccinal d'un sujet vacciné et virémique à un moustique est peu probable**. Il a par ailleurs été démontré par le laboratoire Takeda que les souches vaccinales constituant le vaccin TAK-003 ont une faible propension à se répliquer *in vivo* dans les intestins et glandes salivaires des espèces *Aedes aegypti* et *Aedes albopictus*.

De plus, il est à noter **qu'il n'y avait aucune association entre la présence d'une virémie vaccinale et la survenue d'événements indésirables ou d'un signal d'innocuité** dans les essais DEN-101 et DEN-102. Dans l'essai DEN-301, une virémie vaccinale a été retrouvée chez 34 sujets présentant une maladie fébrile. Des virus compétents pour la réplication (pour le sérotype DENV-2) ont été détectés chez 15 sujets ayant une virémie vaccinale, et quatre cas ont montré une mutation (réversion) dans le locus d'atténuation 5'NCR. Aucun de ces quatre cas de maladie fébrile (associée à une virémie vaccinale ainsi que la présence de virus compétents pour la réplication) n'a été considérée comme une dengue, ou a présenté de symptômes de type saignement, faible numération plaquettaire, ou fuite de plasma<sup>24</sup>.

### 3.5.7 Réversion des mutations au sein des loci d'atténuation

D'après **Hou et al.**<sup>26</sup>, dans un article sur les vaccins vivants atténués contre la dengue, le risque de réversion des mutations réalisées dans les *loci* d'atténuation des souches vaccinales est toujours un risque présent lors de l'utilisation de vaccins vivants atténués. Les études publiées suggèrent que la réversion concomitante des deux mutations réalisées dans les *loci* 5'NCR (en position 57) et NS1 (en position 53) serait suffisante pour causer la réversion du sérotype vaccinal DENV-2 vers le sérotype sauvage virulent. Cependant, ceci n'a pas été observé à date au sein des banques maîtresses utilisées lors de la production des quatre sérotypes vaccinaux.

Dans l'article d'**Osorio et al.** en 2015<sup>22</sup>, les auteurs indiquent que le phénotype des sérotypes vaccinaux TDV inclus dans le vaccin TAK-003 est stable et que les mutations nécessaires et suffisantes à l'atténuation des souches ont été bien identifiées. Les auteurs indiquent également que parmi les 127 sujets vaccinés avec le vaccin TAK-003 dans l'une ou l'autre des deux études (DEN-101 et DEN-102), **aucun sujet n'a montré de réversion de l'atténuation dans les constructions virales retrouvées *in vivo***. Tous les virus retrouvés et isolés chez les sujets vaccinés contenaient les mutations « clés » dans le locus NS1 (en position 53) et dans le locus NS3 (en position 250), tandis que certains sujets (dans deux études) ont, eux, pu montrer une évidence de réversion dans le locus 5'NCR (mutation en position 57). Cependant, **ces mutations de réversion partielle dans le locus 5'NCR ne se sont pas accompagnées de signes cliniques ou de changement dans les valeurs biologiques des sujets vaccinés**.

<sup>26</sup> 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>

Les données de la littérature relatives aux essais cliniques conduits avec le vaccin TAK-003, démontrent que :

Comme pour tout vaccin vivant atténué, le vaccin TAK-003 peut induire une virémie vaccinale chez les sujets vaccinés. Elle n'est pas systématique, et ne survient pas chez tous les sujets vaccinés. Cette virémie est essentiellement observée après la première dose du vaccin ; elle est rarement observée au décours de la seconde dose du fait de la réponse immune induite par la première dose de vaccin. C'est l'ARN viral du sérotype vaccinal DENV-2 qui est essentiellement détecté ; l'ARN viral du sérotype DENV-1 n'a été détecté chez aucun sujet vacciné.

Chez les sujets présentant une virémie vaccinale, certains ont pu présenter des virus compétents pour la réplication, c'est-à-dire des particules vaccinales infectieuses, capables d'infection et de réplication. Parmi ces derniers, la recherche de mutations au sein des *loci* d'atténuation a été réalisée afin de savoir si le phénotype des souches vaccinales était conservé *in vivo* : il apparaît que des mutations peuvent apparaître dans le locus d'atténuation 5'NCR, mais aucune mutation n'a été identifiée dès lors au sein des *loci* d'atténuation NS1 et NS3. En termes de risque de dissémination virale, les auteurs s'accordent à dire que la charge virale vaccinale présente *in vivo* chez les sujets vaccinés est trop faible (et trop limitée dans le temps), pour qu'il puisse y avoir un risque de dissémination interhumaine, via une piqûre de moustique.

### 3.5.8 Données de pharmacovigilance post-commercialisation

A date, le vaccin TAK-003 a obtenu une AMM en Europe, en Norvège, en Islande, au Royaume Uni, au Brésil, en Argentine, en Colombie, en Thaïlande et en Malaisie. Le vaccin est déjà recommandé et utilisé au Brésil et en Argentine, dans des campagnes de vaccination de masse. Selon le laboratoire Takeda, approximativement 1 million de doses du vaccin TAK-003 a été délivré aux différents pays, mais le nombre de doses administrées à ce jour n'est pas connu.

Dans le cadre de ses activités de pharmacovigilance de routine, le laboratoire Takeda continue à surveiller toutes les informations pertinentes en termes de risques et les bénéfices rapportées à la suite de l'administration du vaccin TAK-003.

La surveillance de la pharmacovigilance post-commercialisation, inclut (mais ne se limite pas) :

- La surveillance de la sécurité du vaccin, par le biais de diverses activités d'évaluation basées sur les rapports de sécurité, issus de tous les pays qui ont autorisé et commencé à commercialiser le vaccin TAK-003 ;
- Tous les cas signalés en post-commercialisation sont saisis dans la base de données globale de Takeda suivis d'une évaluation médicale ;
- Une équipe d'experts se réunit au moins une fois par mois pour évaluer les informations relatives à la sécurité du vaccin TAK-003 provenant de différentes sources, afin d'assurer la détection précoce de tout problème de sécurité lié au vaccin ;
- Une évaluation des données cumulées d'efficacité et de sécurité du vaccin TAK-003 est effectuée tous les 6 mois et sera documentée dans des rapports d'évaluation périodique du rapport bénéfices-risques/rapports périodiques de sécurité (PBRERs/PSURs) qui sont soumis aux autorités réglementaires.

Depuis le début de la commercialisation du vaccin TAK-003, deux rapports de sécurité (PBRERs/PSURs) ont été soumis aux autorités réglementaires, **et aucune action réglementaire n'a été prise par le laboratoire Takeda ou proposée pour raisons de sécurité.**

Dans le cadre de sa demande d'AMM européenne, le laboratoire Takeda a établi et fourni un Plan de Gestion de Risque (PGR) et s'est engagé dans la surveillance de la sécurité du vaccin après sa commercialisation. Ce plan de gestion de risques indique **qu'aucun risque identifié important de sécurité n'a été caractérisé à date.** En revanche, le laboratoire indique que **trois risques potentiels**

**importants de sécurité** ont été identifiés et consistent en : i) anaphylaxie, incluant le choc anaphylactique ; ii) la survenue d'une dengue due à la diminution de la protection contre la dengue au fil du temps ; et iii) dengue sévère et/ou hospitalisation causée par le sérotype 3 ou 4 de la dengue chez les personnes vaccinées et non infectées précédemment par le virus de la dengue.

Des cas d'anaphylaxie associée au vaccin TAK-003 ont été signalés après son introduction à grande échelle au Brésil. Entre le 1er mars 2023 et le 11 mars 2024, 24 cas confirmés d'anaphylaxie, soit 63,1 cas par million de doses administrées du vaccin TAK-003, et 3 cas de choc anaphylactique, ont été enregistrés. **Ce taux de notification de cas d'anaphylaxie associée au vaccin TAK-003 est plus élevé que celui observé pour l'ensemble des vaccins du programme vaccinal national au Brésil**, qui est de 0,14 par million de doses administrées (pour information, le taux de notification le plus élevé, observé avec le vaccin contre la rage, est de 2,79 par million de doses administrées) (cf. également section 7.4.1 Événements indésirables (hors DVC))<sup>2</sup>.

### 3.6 Programme d'études

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

#### → Études cliniques interventionnelles

Plusieurs études cliniques sont actuellement conduites avec QDENGGA incluant notamment et comme indiqué dans les paragraphes ci-dessus, les parties 4 et 5 de DEN-301, évaluant notamment l'efficacité d'une dose de rappel 4 à 4,5 ans après l'administration de la seconde dose de QDENGGA. Les données de la partie 4 de DEN-301 devraient être prochainement disponibles, ainsi que les données de la partie 5. Ces données seraient susceptibles d'induire une modification de la posologie de QDENGGA® en introduisant notamment une dose de rappel.

L'étude DEN-303, chez les adultes et les adolescents en zone non-endémique (Mexique et Etats-Unis) visera à décrire la persistance des titres d'anticorps vis-à-vis des 4 sérotypes de la dengue jusqu'à 45 mois après la première dose pour les participants de l'étude DEN-315 et jusqu'à 36 mois après la première dose pour les participants de l'étude DEN-304, et de décrire l'impact d'une dose de rappel par rapport au placebo sur la réponse en anticorps contre les 4 sérotypes, 1 mois et 6 mois après l'administration de cette dernière.

Plusieurs études sont inscrites comme faisant partie du Plan d'Investigation Pédiatrique. La finalisation de ce dernier est prévue pour juin 2031 et comprend :

- DEN-204. Essai randomisé, à double aveugle, contrôlé par placebo pour évaluer la sécurité et l'immunogénicité de différents calendriers d'administration de QDENGGA chez des sujets âgés de 2 à moins de 18 ans – terminée.
- DEN-301, parties 1 et 2. Essai randomisé, à double aveugle, contrôlé par placebo pour évaluer l'efficacité, la sécurité et l'immunogénicité de QDENGGA chez les enfants et les adolescents âgés de 4 à 16 ans en région endémique – terminée.
- DEN-301, partie 3. Essai randomisé, à double aveugle, contrôlé par placebo pour évaluer la sécurité, l'immunogénicité et l'efficacité à long terme de QDENGGA chez les enfants et les adolescents âgés de 4 à 16 ans dans une région endémique – terminée.
- DEN-315. Essai randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo pour étudier la sécurité et l'immunogénicité de 2 doses de QDENGGA chez des adolescents et des adolescentes âgés de 12 à 17 ans dans une région non endémique.

- DEN-306. Essai randomisé à double aveugle visant à évaluer la sécurité et l'immunogénicité de 2 doses de QDENGGA administrées selon le calendrier de vaccination systématique des nourrissons âgés de 6 à moins de 21 mois.
- DEN-316. Essai randomisé en double aveugle visant à évaluer la sécurité et l'immunogénicité de QDENGGA co-administré avec le vaccin vivant contre la rougeole, les oreillons et la rubéole (ROR) de nourrissons âgés de 12 à moins de 13 mois.
- DEN-317. Essai randomisé à l'insu avec des observateurs pour évaluer la sécurité et l'immunogénicité de QDENGGA co-administré avec les anatoxines diphtérique et tétanique combinées, la coqueluche acellulaire, la poliomyélite inactivée et le vaccin conjugué adsorbé contre *Haemophilus influenzae* de type b (DCaT/VPI/Hib) comparativement à un placebo chez les nourrissons âgés de 12 à moins de 14 mois.
- DEN-318. Essai randomisé à double aveugle visant à évaluer la sécurité et l'immunogénicité de QDENGGA co-administré avec le vaccin contre la fièvre jaune par rapport à un placebo chez les nourrissons âgés de 9 à moins de 12 mois.
- DEN-319. Essai ouvert randomisé visant à évaluer la sécurité et l'immunogénicité de QDENGGA co-administré avec les vaccins systématiques pour nourrissons, selon différents calendriers d'immunisation chez les nourrissons âgés de 2 à moins de 6 mois.
- DEN-320. Essai randomisé, à double aveugle et contrôlé par placebo visant à évaluer l'efficacité, la sécurité et l'immunogénicité de QDENGGA chez les nourrissons et les enfants âgés de 2 mois à moins de 4 ans.

La HAS, dans les recommandations de la CTV en vigueur, souligne par ailleurs la nécessité de pouvoir disposer d'études de séroprévalence récentes en population générale, en fonction de l'âge et en période post-épidémique, qui permettrait de déterminer l'intensité de la transmission de la dengue dans les DROM.

## 4. Discussion

Le vaccin QDENGGA (vaccin tétravalent contre la dengue, vivant, atténué), est indiqué pour la prévention de la dengue chez des sujets à partir de l'âge de 4 ans

La HAS a émis une recommandation qui s'inscrit dans un contexte marqué par une augmentation des cas de dengue en Europe<sup>2</sup>. La France se présente comme l'un des rares territoires européens à présenter des zones où la dengue est endémo-épidémique (les DROM-COM) et des zones où seuls des cas autochtones sont rapportés (en métropole). Au 1er janvier 2024, le moustique *Aedes albopictus* était implanté dans 78 départements métropolitains sur 96<sup>3</sup>, ainsi que sur l'île de La Réunion, et le moustique *Aedes aegypti* était présent aux Antilles, en Guyane et à Mayotte. En 2023, c'est plus de 2 000 cas importés de dengue qui ont été enregistrés en France métropolitaine. La Martinique et la Guadeloupe, qui étaient en phase épidémique de dengue déclarée le 17 août 2023, ne le sont plus depuis le mois de juillet 2024, mais une ré-augmentation des cas est observée depuis le mois d'octobre 2024. La Guyane, quant à elle, a connu une recrudescence des cas de dengue depuis janvier 2023 sur l'ensemble du territoire, avec plus de 11 000 cas confirmés<sup>4</sup>. Elle n'est plus en phase épidémique depuis le mois d'août 2024.

Compte tenu :

- des données d'immunogénicité :
  - Le vaccin QDENGGA induit une réponse immune à la fois humorale et cellulaire, chez les sujets séropositifs et séronégatifs à l'inclusion, vivant en régions endémiques ou non endémiques de dengue.

- Les titres en Ac neutralisants étaient plus importants au cours du temps chez les sujets séropositifs que chez les sujets séronégatifs à l'inclusion. Ils étaient plus élevés contre la souche vaccinale DENV-2 et plus faibles contre les souches vaccinales DENV-3 et DENV-4, en particulier chez les sujets séronégatifs.
  - Dans une analyse en sous-groupe, les titres en Ac neutralisants étaient les plus faibles dans la catégorie d'âge des enfants de 4-5 ans.
  - Malgré une persistance des Ac anti-dengue à t<sub>51mois</sub> post vaccination, leur effet protecteur ne peut être garanti, du fait de l'absence de corrélat de protection établi.
  - Dans une étude cas témoins nichée de l'essai pivotal, évaluant la relation entre le niveau des titres en anticorps neutralisants (à 4 mois) et la survenue de DVC (entre 4 et 18 mois), les analyses préliminaires réalisées pour la mise en évidence d'un corrélat de protection n'ont pas permis d'établir de seuil clair de titres d'Ac anti-dengue protecteurs. La mise en évidence d'un corrélat de protection n'a pu être établie chez les sujets séronégatifs. Chez les sujets séropositifs, les MGT en Ac neutralisants à 4 mois chez les cas (cas de DVC survenus entre 4 et 18 mois de suivi après la vaccination) étaient statistiquement plus faibles comparés à ceux observés chez les témoins.
  - L'analyse d'*immunobridging*, réalisée avec les données d'immunogénicité obtenues chez les sujets séronégatifs des essais DEN-301 (sujets âgés de 4 à 16 ans ; résidant en zones endémiques) et DEN-304 (sujets âgés de 18 à 60 ans ; résidant en zones non endémiques), n'a pas permis de démontrer, en analyse primaire réalisée sur des données obtenues à t<sub>4 mois</sub> post vaccination, la non-infériorité des titres en Ac neutralisants dirigés contre la souche vaccinale DENV-3, chez les sujets âgés de 18 à 60 ans, vivant en régions non endémiques. **Cette non-infériorité a cependant pu être mise en évidence en analyse secondaire à t9 mois.** C'est sur la base de ces données d'immunobridging que repose l'indication du vaccin aux sujets adultes.
- des données d'efficacité vaccinale :
- Dans l'essai pivotal DEN-301, conduit dans 8 pays endémiques de dengue, chez des enfants âgés de 4 à 16 ans, l'efficacité du vaccin QDENG A variait selon le statut sérologique du sujet, le sérotype viral DENV infectant, et la catégorie d'âge.
  - *Dans la prévention de la dengue symptomatique*, et sur la période comprise entre la première dose et le mois 57, le vaccin QDENG A avait une EV globale cumulée de 59,2 %. L'efficacité était de 62,7 % chez les sujets séropositifs à l'inclusion et de 50,2 % chez les sujets séronégatifs à l'inclusion. Dans l'analyse combinée réalisée en fonction du statut sérologique et du sérotype viral, le vaccin QDENG A s'est montré efficace contre les quatre sérotypes DENV (avec une EV variant de 51,8 % à 80,2 %) chez les sujets séropositifs à l'inclusion. Chez les sujets séronégatifs à l'inclusion, le vaccin QDENG A ne s'est montré efficace que sur les sérotypes DENV-1 (EV = 43,0 % ; IC à 95 % : 22,0 – 58,3) et DENV-2 (EV = 86,7 % ; IC à 95 % : 75,4 – 92,8). L'efficacité n'a pas été démontrée sur les sérotypes DENV-3 et DENV-4, respectivement de -7,5 % (IC à 95 % : -94,8 – 40,6) et -103,1 % (IC à 95 % : -619,7 – 42,7).
  - *Dans la prévention des hospitalisations dues à une DVC*, et sur la période comprise entre la première dose et le mois 57, le vaccin QDENG A avait une EV globale cumulée de 84,4 %. L'efficacité était de 87,2 % chez les sujets séropositifs à l'inclusion et de 77,9 % chez les sujets séronégatifs à l'inclusion. Dans l'analyse combinée réalisée en fonction du statut sérologique et du sérotype viral, le vaccin QDENG A s'est montré efficace contre les sérotypes DENV-1, DENV-2 et DENV-3 (avec une EV variant de 72 % à 98 %) chez les sujets séropositifs à l'inclusion. L'efficacité contre le sérotype DENV-4 n'a pu être établie, du fait d'un faible nombre de cas dans les deux groupes. Chez les sujets séronégatifs à l'inclusion, le vaccin

QDENGGA s'est montré efficace sur le sérotype DENV-1 (EV = 78,7 %). Concernant le sérotype DENV-2, il y avait 0 cas dans le groupe vacciné et 20 cas dans le groupe placebo, donnant une EV de 100 % (IC non estimables). L'efficacité n'a pas été démontrée sur le sérotype DENV-3 : -85,6 % (IC à 95 % : -565,3 - 48,2) ; l'efficacité sur le sérotype DENV-4 n'a pu être estimée de façon valide du fait d'un très faible nombre de cas dans chacun des groupes (1 cas dans le groupe placebo et 0 dans le groupe vacciné).

- *Dans la prévention des formes sévères de dengue*, l'efficacité vaccinale globale dans la prévention des dengues sévères n'a pu être établie au cours de la période étudiée, en raison d'un faible nombre de cas de dengues sévères rapportés. L'efficacité vaccinale globale dans la prévention des dengues hémorragiques (DHF) était, elle, de 71,7 % au cours de la période étudiée. Chez les sujets séropositifs, l'EV dans la prévention de la DHF était démontrée à 83,6 %. *A contrario*, chez les sujets séronégatifs, le vaccin QDENGGA n'a pas été démontré d'efficacité vaccinale dans la DHF sur la période considérée (EV = -2,6 % ; IC à 95 % : -460,1 - 81,2).
  - *Dans le sous-groupe d'analyse en fonction de la catégorie d'âge et du statut sérologique à l'inclusion*, les données indiquent que l'efficacité du vaccin TAK-003 n'était pas statistiquement significative dans la prévention de la DVC chez les enfants âgés de 4 à 5 ans séronégatifs. Dans la prévention des hospitalisations dues à une DVC, l'efficacité du vaccin n'était pas statistiquement démontrée chez les enfants âgés de 4 à 5 ans séropositifs, ni chez les enfants âgés de 4 à 5 ans séronégatifs. Chez les enfants âgés de 6 à 16 ans, le vaccin QDENGGA démontrait une efficacité vaccinale sur les deux critères, quel que soit le statut sérologique.
- des données de tolérance :
- Le vaccin Qdenga apparaît bien toléré, indépendamment de l'âge et du statut sérologique à l'inclusion du sujet.
  - *En termes de réactogénicité locale et systémique*, bien que l'administration du vaccin Qdenga soit associée à une proportion plus importante d'EI locaux et d'EI systémiques sollicités, les données suggèrent que le vaccin Qdenga présente une bonne tolérance. La douleur au site d'injection (41,8 % des EI locaux) et les céphalées (30,8 % des EI systémiques), étaient les EI sollicités les plus fréquents.
  - En termes d'événements indésirables graves survenus au cours des essais cliniques (inclus dans l'ISA), les EIG les plus fréquemment rapportés étaient représentés par les infections et les infestations. La dengue était l'EIG le plus fréquemment rapporté dans le groupe placebo (0,55 pour 100 personnes-année) et les appendicites, dans le groupe TAK-003 (0,18 pour 100 personnes-année). Cinq sujets ont expérimenté des EIG considérés comme reliés : 4 sujets dans le groupe placebo et un sujet dans le groupe vacciné. Dans le groupe vacciné, il s'agissait d'un cas de suspicion de dengue, survenu deux semaines après l'administration du vaccin. Ce cas s'est résolu en 5 jours.
  - L'analyse intégrée de sécurité n'a révélé aucune réaction anaphylactique en lien avec le vaccin QDENGGA. En revanche, quelques cas de réaction d'hypersensibilité considérés comme reliés, et survenus au cours des 4 premiers jours suivant l'administration du placebo/vaccin, ont été rapportés (4 sujets, soit 0,03 % dans le groupe QDENGGA et 4 sujets, soit 0,06 % dans le groupe placebo). Ces EI n'étaient pas considérés comme des EIG et se sont résolus en 2 à 7 jours.
  - Depuis le début de l'utilisation en vie réelle du vaccin QDENGGA, dans le cadre de la campagne de vaccination de masse au Brésil, entre mars 2023 et mars 2024, des cas d'anaphylaxie (23 cas) ont été signalés, avec un taux de notification de 63,1 cas par million de doses

administrées. Parmi ces cas, 5 sujets ont présenté un choc anaphylactique. L'anaphylaxie est considérée comme un risque potentiel important dans le plan de gestion des risques.

- *En termes de décès*, aucun des décès survenus lors du développement clinique du vaccin Qdenga n'a été considéré comme relié au vaccin.
- des données de sécurité du vaccin Qdenga, vis-à-vis du risque d'exacerbation de la dengue à long-terme (phénomène ADE) :
  - Dans l'essai DEN-204, conduit chez des sujets âgés de 2 à 17 ans résidant dans 3 pays endémiques de dengue, il y avait plus de cas de DVC à DENV-3 chez les sujets vaccinés pendant les 30 derniers mois de suivi comparés aux 18 premiers mois de suivi.
  - Dans l'essai DEN-301 :
    - Le risque de DVC et le risque de DVC entraînant une hospitalisation chez les sujets vaccinés augmente au cours du temps et les incidences les plus élevées sont observées au cours de l'année 3 post-vaccination comparée aux autres années de suivi. Cette augmentation des incidences est plus marquée chez les sujets séronégatifs que chez les sujets séropositifs.
    - Chez les sujets séronégatifs vaccinés, comparés au groupe placebo, c'est le sérotype viral DENV-3 qui a entraîné le plus d'hospitalisations (11/36 vs 2/15, respectivement).
    - Tous les cas de dengue sévère (2 cas) et de dengue hémorragique (4 cas) survenus chez les sujets séronégatifs vaccinés étaient dus au sérotype viral DENV-3 et sont survenus au cours des 3 premières années de suivi.
    - Les valeurs de RR obtenues chez les sujets séronégatifs vaccinés (avec des proportions de cas numériquement plus élevées), semblent indiquer un risque potentiel d'hospitalisation lié à la dengue (RR = 1,81 [IC à 95 % : 0,51 - 6,48] ou de formes sévères de dengue (DHF : RR = 1,97 [IC à 95 % : 0,22 - 17,64], en lien avec le sérotype DENV-3, mais ne permettent pas de conclure, car les valeurs de RR ne sont pas statistiquement significatives, probablement du fait du très faible nombre de cas. Ceci soulève la question de la possibilité d'un manque d'efficacité vaccinale à l'égard du sérotype DENV-3 ou d'un risque de facilitation immune que pourrait induire le vaccin TAK-003 chez les sujets séronégatifs vaccinés, pouvant favoriser la survenue de formes graves chez ces sujets.
    - Des signes de gravité, tels que des signes de fuites plasmatiques et de thrombocytopenie, ont été observés en proportion plus élevée, au cours des DVC à sérotype DENV-3, chez les sujets séronégatifs et vaccinés par le vaccin TAK-003.
    - Les données de la littérature publiées à date sur l'efficacité et la sécurité du vaccin TAK-003 font état de cette problématique de sécurité chez les sujets séronégatifs vaccinés, et infectés ultérieurement par le sérotype viral DENV-3. Les points de vue des auteurs divergent quant à la caractérisation de ce risque.
    - Sur la base de ces observations, et considérant le risque de facilitation immune pouvant être induit par de tels vaccins, les données de sécurité obtenues à ce jour ne permettent pas d'écarter le risque potentiel d'hospitalisation et de formes sévères (dengue sévère et dengue hémorragique) associées à une infection au sérotype DENV-3 chez les sujets séronégatifs vaccinés, sur le long terme. Ce risque lié au sérotype DENV-3 est identifié comme un risque potentiel important dans le Plan de Gestion des Risques (PGR) du laboratoire Takeda.
    - Par ailleurs, en raison d'un très faible effectif des cas de dengue liés au sérotype DENV-4, le risque associé à ce sérotype n'a pas pu être évalué.
- des données concernant la durée de protection :
  - La durée de protection contre la DVC conférée par le vaccin QDENGGA n'est pas déterminée à ce jour, du fait de l'absence de démonstration de corrélat de protection.

- Dans la prévention de la DVC, les données d'efficacité vaccinale disponibles à 57 mois après la première dose indiquent une efficacité vaccinale globale cumulée de 59,2 %. L'EV s'établissait à 62,7 % chez les sujets séropositifs et 50,2 % chez les sujets séronégatifs.
- Dans la prévention de la DVC, les données disponibles indiquent un déclin rapide de la protection entre la première et la deuxième année post vaccination.

Il est attendu un impact de QDENGGA (vaccin tétravalent contre la dengue, vivant, atténué) sur la réduction des DVC et les hospitalisations associées. Cet impact est cependant variable en fonction du sérotype viral impliqué (DENV-1, DENV-2, DENV-3 ou DENV-4) et du statut sérologique du patient (séronégative ou séropositif).

En conséquence, de QDENGGA (vaccin tétravalent contre la dengue, vivant, atténué) contribue à répondre au besoin médical qui persiste dans la prévention de la dengue.

## 5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

### 5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

→ Dans le périmètre du remboursement :

**La HAS recommande la mise en place de la vaccination contre la dengue par le vaccin QDENGGA dans les territoires français d'Amérique (Antilles et Guyane), ainsi qu'à Mayotte et à La Réunion.**

**La HAS recommande la vaccination par QDENGGA pour les enfants et adolescents âgés de 6 à 16 ans résidant dans ces territoires, incluant les enfants et adolescents drépanocytaires ou présentant d'autres comorbidités, dont les parents ou tuteurs légaux sont dans la capacité de produire une preuve documentée d'une infection antérieure à la dengue, c'est-à-dire biologiquement confirmée en laboratoire (RT-PCR, antigénémie NS1, sérologie IgM/IgG) OU cliniquement diagnostiquée en contexte épidémique de dengue et inscrite dans le carnet de santé, pour l'enfant/adolescent à vacciner. En l'absence de preuve documentée d'infection antérieure de dengue, un test sérologique ELISA ou EIA réalisé en laboratoire pourra être effectué au préalable pour connaître le statut sérologique de l'enfant/adolescent. La HAS précise cependant qu'elle ne recommande pas la réalisation d'un dépistage pré vaccinal de façon systématique.**

**Par ailleurs, la HAS recommande la vaccination par QDENGGA chez les personnes âgées de 17 à 60 ans présentant des comorbidités (drépanocytose, hypertension artérielle compliquée, diabète, obésité, insuffisance rénale, affections cardio-pulmonaires chroniques, autres hémoglobinopathies, thrombocytopathies), avec ou sans antécédent de dengue, résidant dans ces territoires, compte tenu du risque élevé de formes sévères de dengue dans cette population, y compris en cas de dengue primaire en raison du risque de décompensation de ces comorbidités.**

Au vu du risque particulièrement élevé de formes sévères de dengue chez les enfants drépanocytaires, et ce, même en cas de dengue primaire, et étant donné le fait que ces enfants sont suivis par des médecins en lien avec les centres de référence et de compétence de la drépanocytose, la vaccination peut être proposée au cas par cas aux enfants et adolescents drépanocytaires de ces territoires, âgés de 6 à 16 ans, sans antécédent connu de dengue (c'est-à-dire séronégatifs à la dengue), sous réserve

d'une décision éclairée partagée entre le médecin, les centres de référence et les parents, prise après une information des parents sur les bénéfices et les risques de la vaccination par QDENGGA dans cette population. Les parents ou tuteurs légaux doivent être informés 1) que le vaccin peut ne pas conférer de protection contre les sérotypes viraux DENV-3 et DENV-4 chez les personnes séronégatives ; 2) que les données actuellement disponibles ne permettent pas d'exclure un risque de formes sévères de dengue chez les personnes séronégatives vaccinées qui seraient par la suite exposées à ces sérotypes et 3) qu'il n'y a actuellement pas de données disponibles sur la vaccination par QDENGGA chez les personnes drépanocytaires. Cette vaccination devra s'accompagner d'un suivi régulier permettant de documenter la tolérance et la survenue éventuelle d'infection par la dengue après la vaccination dans cette population.

De façon générale, la HAS insiste sur le fait que les personnes sans antécédent de dengue doivent être préalablement informées que le vaccin QDENGGA peut ne pas conférer de protection contre les sérotypes DENV-3 et DENV-4 et que les données actuellement disponibles ne permettent pas d'exclure un risque de forme sévère chez les personnes séronégatives vaccinées qui seraient ultérieurement exposées aux sérotypes DENV-3 et DENV-4.

La HAS recommande une surveillance clinique étroite par les équipes soignantes des personnes drépanocytaires ayant bénéficié de la vaccination par QDENGGA afin de permettre de recueillir des données de sécurité du vaccin dans cette population. De plus, la vaccination par QDENGGA chez les personnes drépanocytaires devra être réalisée dans le respect des contre-indications des traitements concomitants.

Le schéma vaccinal recommandé consiste en deux doses de vaccin espacées de 3 mois d'intervalle. La nécessité d'une dose de rappel n'a pas encore été établie.

La HAS recommande que le schéma vaccinal soit réalisé en période inter-épidémique. En cas d'infection récente à la dengue, il est recommandé d'attendre un délai de 6 mois, avant de procéder à la première injection du vaccin QDENGGA.

Étant donné que des cas de réactions anaphylactiques ont été signalés au cours de l'utilisation en vie réelle de QDENGGA chez des personnes vaccinées sans antécédents d'anaphylaxie, la HAS recommande que les médecins effectuant cette vaccination soient préparés à la prise en charge d'une éventuelle réaction anaphylactique pouvant survenir après l'administration du vaccin. Il est conseillé de maintenir toutes les personnes vaccinées sous observation pendant au moins 15 minutes après l'injection.

S'agissant d'un vaccin vivant atténué, il est rappelé que les contre-indications sont mentionnées dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) du vaccin QDENGGA<sup>27</sup>. Il est rappelé que le vaccin QDENGGA est contre-indiqué chez les sujets immunodéprimés, la femme enceinte et la femme allaitante.

La HAS souligne que les sujets vaccinés par QDENGGA doivent continuer à appliquer des mesures de protection individuelle à l'égard des piqûres de moustiques (répulsifs, vêtements longs, moustiquaires...) ; la lutte antivectorielle restant un moyen de prévention essentiel dans les programmes de lutte contre la dengue.

La HAS suggère que des supports d'information adaptés à chaque groupe de population concernée (parents, adultes, professionnels de santé) par cette vaccination soient développés et mis à disposition des personnels concernés.

---

<sup>27</sup> 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/fr/documents/product-information/qdenga-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/qdenga-epar-product-information_fr.pdf)

Pour rappel, s'agissant des voyageurs, le HCSP a émis des recommandations spécifiques pour la prévention de la dengue<sup>1</sup>.

## 5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent dans le périmètre retenu.

## 5.3 Service Médical Rendu

- La dengue est une maladie virale transmise par les moustiques dans les régions tropicales ou subtropicales, qui peut évoluer dans des rare cas vers des formes sévères (1 à 5 % des cas symptomatiques) ou hémorragiques (1% des cas) potentiellement mortelles (léthalité estimée d'environ 0,2 %).
- Il s'agit d'un médicament à visée préventive.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est important mais variable en fonction du sérotype viral impliqué (DENV-1, DENV-2, DENV-3 ou DENV-4) et du statut sérologique du patient (séronégative ou séropositif). De plus, il persiste des incertitudes sur les risques associés aux sérotypes DENV-3 et DENV-4 et il manque des données d'efficacité clinique dans les populations spécifiques (drépanocytaires ou présentant d'autres comorbidités).
- Il s'agit d'un traitement de première intention en l'absence d'alternative disponible.
- QDENGGA (vaccin tétravalent contre la dengue, vivant, atténué) peut être utilisé selon son AMM dans le cadre des recommandations vaccinales en vigueur.

### → Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la dengue et de sa prévalence/son incidence dans les zones endémiques (dans les DROM-COM, et principalement aux Antilles et en Guyane),
- du besoin médical non couvert en dehors des moyens de lutte contre la transmission vectorielle,
- d'un impact attendu de la spécialité QDENGGA sur la réduction de l'incidence de DVC symptomatique et sur la morbi-mortalité associée (hospitalisation et forme hémorragique) qui dépend du statut sérologique de l'individu et du sérotype viral impliqué au vu des données d'immunogénicité, de tolérance et d'efficacité disponibles,
- d'un impact attendu sur l'organisation des soins des zones d'endémie,

QDENGGA (vaccin tétravalent contre la dengue, vivant, atténué) est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

**Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par QDENGGA (vaccin tétravalent contre la dengue, vivant, atténué) est important dans l'indication de l'AMM selon les recommandations vaccinales en vigueur.**

**La Commission donne un avis favorable à l'inscription de QDENGGA (vaccin tétravalent contre la dengue, vivant, atténué) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication AMM et selon les recommandations en vigueur de la HAS.**

- **Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 65 %**

## 5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- des données cliniques ayant démontré une efficacité vaccinale, de 30 jours à 12 mois après la deuxième dose, sur la réduction relative des formes symptomatiques de dengue virologiquement confirmée (DVC) de 80,2 % (tous sérotypes confondus),
- des données cliniques ayant démontré une efficacité vaccinale, de 30 jours à 18 mois après la deuxième dose, sur la prévention des hospitalisations dues à une DVC de 90,4 % (tous sérotypes confondus),

mais prenant en compte :

- la variabilité des effets retrouvés en fonction du :
  - sérotype viral impliqué (DENV-1, DENV-2, DENV-3 ou DENV-4) et
  - du statut sérologique (séronégative ou séropositif),
- le manque de données sur le sérotype DENV-4 du fait de sa faible incidence,
- l'absence d'effet démontré sur les formes sévères de dengue,
- des résultats qui suggèrent que l'utilisation du vaccin soit associée à un surrisque de développer une forme sévère de dengue (c'est-à-dire une dengue sévère ou une dengue hémorragique conduisant à une hospitalisation) chez les sujets séronégatifs au moment de l'inclusion et présentant ultérieurement une DVC causée par le sérotype viral DENV-3,
- les difficultés de repérage des sujets ayant des antécédents d'infection par le virus de la dengue (séropositifs) en l'absence de test de diagnostic robuste et validé,

**la Commission de la Transparence considère, en l'état actuel des données, que (vaccin tétravalent contre la dengue, vivant, atténué) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique, selon les recommandations vaccinales de la HAS du 12 décembre 2024.**

## 5.5 Population cible

La population cible de QDENGGA dans le cadre d'une prise en charge par l'assurance maladie correspond aux sujets résidant dans les territoires français d'Amérique (Antilles françaises, Guyane française), à Mayotte ou à La Réunion, de 6 à 16 ans avec une sérologie positive ou un antécédent d'infection documenté (sauf pour les enfants drépanocytaires ou l'infection antérieure n'est pas requise), ou chez les adultes de 17 à 60 ans, avec ou sans antécédent d'infection à la dengue, présentant des comorbidités à risque de formes sévères. Les voyageurs se rendant dans des zones de circulation de dengue ou les sujets correspondant à des critères hors recommandations de la CTV peuvent toutefois avoir accès au vaccin sans prise en charge par l'assurance maladie.

Les données populationnelles publiées par l'INSEE donnent en premier lieu une estimation de la population âgée de 6 à 16 ans et de la population âgée de 17 à 60 ans dans les territoires concernés (Tableau 22).

Tableau 22 : Population totale dans les DROM d'intérêt

	Martinique	Guadeloupe	Guyane française	La Réunion	Mayotte
<b>6 à 16 ans</b>	42 550	49 500	66 000	147 300	95 500
<b>17 à 60 ans</b>	178 450	196 500	162 500	492 900	153 000

Puisque la vaccination des sujets de 6 à 16 ans est réservée à ceux ayant déjà un antécédent d'infection documenté biologiquement ou cliniquement, mais également à ceux réalisant un test ELISA en laboratoire pour détecter une infection antérieure, cette population peut être ramenée à la population de sujet de 6 à 16 ans avec une infection antérieure au virus de la dengue (population séroprévalente).

Ainsi, selon les données disponibles dans les annexes de la recommandation de la CTV, la population séroprévalente de 6 à 16 ans dans ces territoires serait de l'ordre de 220 000 sujets (Tableau 23).

Tableau 23 : Population de 6 à 16 ans avec antécédent d'infection à la dengue dans les DROM d'intérêt

	Martinique	Guadeloupe	Guyane française	La Réunion	Mayotte
<b>6 à 16 ans avec antécédent d'infection à la dengue</b>	29 785	34 650	42 900	58 920	57 300

Également, puisque la vaccination des sujets de 17 à 60 ans est limitée à ceux présentant des comorbidités telles que drépanocytose, hypertension artérielle compliquée, diabète, obésité, insuffisance rénale, affections cardio-pulmonaires chroniques, autres hémoglobinopathies, thrombocytopathies, la population estimée correspond aux sujets présentant des facteurs de risques de COVID, documenté dans chaque territoire par l'INSEE (sauf pour Mayotte où nous utiliserons les mêmes chiffres qu'à La Réunion) (Tableau 24).

Ainsi, cette population est estimée à environ 380 000 sujets.

Tableau 24 : Population de 17 à 60 ans avec comorbidités dans les DROM d'intérêt

	Martinique	Guadeloupe	Guyane française	La Réunion	Mayotte
<b>17 à 60 ans avec comorbidités</b>	101 717	108 075	69 875	73 935	22 950

**La population éligible, dans le cadre de la stratégie vaccinale définie dans les recommandations de la CTV, serait au maximum d'environ 600 000 sujets.**

## 5.6 Demande de données

Ces recommandations pourront être actualisées en fonction de l'évolution des connaissances scientifiques et des indicateurs épidémiologiques.

**Le maintien de cet avis est conditionné aux résultats des études en cours, des données de pharmacovigilance et des données d'efficacité en vie réelle. La Commission réévaluera QDENGGA (vaccin tétravalent contre la dengue, vivant, atténué) au regard de toute donnée pertinente dans un délai maximum de deux ans.**

La HAS souligne l'importance de la réalisation :

1. d'une étude post commercialisation en zone endémique, à grande échelle, permettant d'écartier les incertitudes restantes sur les risques associés aux sérotypes DENV La Commission soutient la demande formulée dans les recommandations de la HAS, à savoir DENV -3 et DENV-4 ;
2. d'une étude chez les populations spécifiques (drépanocytaires ou présentant d'autres comorbidités pour documenter l'efficacité et la sécurité du vaccin QDENGGA dans ces populations et 3) d'une étude permettant de documenter l'efficacité, l'immunogénicité, la tolérance du vaccin QDENGGA chez les personnes âgées de 60 ans et plus.

La HAS rappelle la nécessité de pouvoir disposer d'études de séroprévalence récentes en population générale, réalisées en fonction de l'âge, et en période post-épidémique, permettant de déterminer l'intensité de la transmission de la dengue dans les DROM (en utilisant les indicateurs proposés par l'OMS comme la séroprévalence chez les enfants et le pic d'hospitalisations en fonction de l'âge).

## 5.7 Autres recommandations de la Commission

### → Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

## 6. Annexes

[HAS. Stratégie de vaccination contre la dengue - Place du vaccin Qdenga. 12 décembre 2024.](#)

[HCSP - Recommandations sanitaires 2024 aux voyageurs](#)

[Note de synthèse : position de l'OMS sur les vaccins contre la dengue – mai 2024](#)

---

QDENGGA, 25 juin 2025

Toutes nos publications sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)