



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### AVIS

### 3 NOVEMBRE 2021

*Vaccin contre la dengue quadrivalent (vivant, atténué)*  
**DENGVAXIA, poudre et solvant pour suspension injectable**

Première évaluation

#### ► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans la prévention de la dengue due aux sérotypes 1, 2, 3 et 4 du virus de la dengue chez les sujets âgés de 9 à 45 ans **ayant un antécédent d'infection par le virus de la dengue, vivant dans des zones d'endémie et uniquement dans les populations recommandées par la stratégie vaccinale en vigueur.**

**La Commission considère indispensable l'accessibilité à un test diagnostique d'antécédent de dengue performant et validé.**

#### ► Quel progrès ?

Pas de progrès dans la prévention des infections de dengue virologiquement contrôlées symptomatiques.

#### ► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Dans sa recommandation vaccinale publiée en 2019, la HAS ne recommande pas l'utilisation du vaccin DENGVAXIA (vaccin contre la dengue quadrivalent [vivant, atténué]) :

- Pour les personnes qui vivent ou se rendent à La Réunion ;

- Pour les personnes qui vivent dans les territoires français d'Amérique (excepté pour celles apportant une preuve documentée d'une infection confirmée) ;
- Pour les personnes qui se rendent dans les territoires français d'Amérique ;
- Pour les personnes qui vivent ou se rendent à Mayotte.

La HAS considère que la vaccination par le vaccin DENGVAXIA peut être proposée aux personnes vivant dans les territoires français d'Amérique et apportant la preuve documentée d'une infection antérieure par le virus de la dengue confirmée virologiquement.

Cette position de la HAS pourra être révisée d'une part en cas de reprise d'une circulation active de la dengue dans les territoires français d'Amérique ou en fonction de l'évolution de l'épidémiologie de la dengue à La Réunion et à Mayotte, et d'autre part de la disponibilité d'un test diagnostique dont les performances dans un contexte de diagnostic rétrospectif de l'infection par le virus de la dengue auront été validées dans le cadre d'une évaluation indépendante.

La HAS recommande la réalisation d'une étude de séroprévalence chez les enfants âgés de 9 à 18 ans aux Antilles.

### **Place du médicament**

**La Commission de la Transparence considère que DENGVAXIA vaccin contre la dengue quadrivalent (vivant, atténué) doit être utilisé selon son AMM et selon les recommandations vaccinales en vigueur. Il doit être utilisé pour la prévention de la dengue due aux sérotypes 1, 2, 3 et 4 uniquement chez les sujets âgés de 9 à 45 ans ayant un antécédent d'infection par le virus de la dengue et vivant dans des zones d'endémie. La Commission considère indispensable pour cette utilisation, l'accessibilité à un test diagnostique d'antécédent de dengue performant et validé.**

**Elle souligne que les conditions d'utilisation de ce vaccin ne sont pas optimales en raison de l'absence actuel de test robuste et validé de diagnostic d'antécédents d'infection au virus de la dengue et du surrisque de dengue virologiquement confirmée entraînant une hospitalisation ou de dengue virologiquement confirmée sévère en cas vaccination d'un sujet séronégatif (faux positif).**

## **► Recommandations particulières**

La Commission de la Transparence soutient la demande formulée dans les recommandations vaccinales de la HAS de janvier et de mars 2019 de réalisation d'une étude de séroprévalence chez les enfants âgés de 9 à 18 ans aux Antilles.

De plus, elle souligne qu'elle réévaluera cet avis dès lors qu'une révision des recommandations vaccinales relatives à la stratégie de lutte contre la dengue notamment aux départements français d'Outre-mer aura été effectuée et dans un délai maximal de 2 ans.

Motif de l'examen	Inscription
Indication concernée	DENGVAXIA est indiqué dans la prévention de la dengue <b>due aux sérotypes 1, 2, 3 et 4</b> du virus de la dengue chez les <b>sujets âgés de 9 à 45 ans ayant un antécédent d'infection par le virus de la dengue et vivant dans des zones d'endémie</b> . DENGVAXIA doit être utilisé conformément aux recommandations officielles.
SMR	<b>FAIBLE</b>
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- des données cliniques ayant démontré une efficacité vaccinale (réduction relative des formes symptomatiques de dengue virologiquement confirmée d'environ 60 %) quels que soient la sévérité et le sérotype de l'infection par le virus de la dengue,</li> </ul> <p>Mais prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- le surrisque de dengue virologiquement confirmée entraînant une hospitalisation ou de dengue virologiquement confirmée sévère chez les sujets séronégatifs (au moment de la vaccination),</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 DENGVAXIA, vaccin contre la dengue quadrivalent (vivant, atténué), n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (<b>ASMR V</b>) dans la prévention de la dengue chez les sujets âgés de 9 à 45 ans ayant un antécédent d'infection par le virus de la dengue et vivant dans des zones d'endémie.</p>
ISP	<b>DENGVAXIA n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.</b>
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>La Commission de la Transparence considère que DENGVAXIA vaccin contre la dengue quadrivalent (vivant, atténué) doit être utilisé selon son AMM et selon les recommandations vaccinales en vigueur. Il doit être utilisé pour la prévention de la dengue due aux sérotypes 1, 2, 3 et 4 uniquement chez les sujets âgés de 9 à 45 ans ayant un antécédent d'infection par le virus de la dengue et vivant dans des zones d'endémie. <b>La Commission considère indispensable pour cette utilisation, l'accessibilité à un test diagnostique d'antécédent de dengue performant et validé.</b></p> <p>Elle souligne que les conditions d'utilisation de ce vaccin ne sont pas optimales en raison de l'absence actuel de test robuste et validé de diagnostic d'antécédents d'infection au virus de la dengue et du surrisque de dengue virologiquement confirmée entraînant une hospitalisation ou de dengue virologiquement confirmée sévère en cas vaccination d'un sujet séronégatif (faux positif).</p>
Population cible	<b>296 000 et 406 000 personnes</b>
Recommandations	<p>► <b>Demandes de données</b></p> <p>La Commission de la Transparence soutient la demande formulée dans les recommandations vaccinales de la HAS de janvier et de mars 2019 de réalisation d'une étude de séroprévalence chez les enfants âgés de 9 à 18 ans aux Antilles.</p> <p>► <b>Autres demandes</b></p> <p>La Commission souligne qu'elle réévaluera cet avis dès lors qu'une révision des recommandations vaccinales relatives à la stratégie de lutte contre la dengue notamment aux départements français d'Outre-mer aura été effectuée et dans un délai maximal de 2 ans.</p>

## 01 CONTEXTE

---

Il s'agit d'une demande d'inscription de DENG VAXIA, vaccin contre la dengue quadrivalent (vivant, atténué) sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

Le vaccin DENG VAXIA a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne le 12 décembre 2018 pour la prévention de la dengue due aux sérotypes 1, 2, 3 et 4 du virus de la dengue chez les sujets âgés de 9 à 45 ans ayant un antécédent d'infection par le virus de la dengue et vivant dans des zones d'endémie.

Il s'agit d'un vaccin vivant atténué composé des 4 sérotypes du virus de la dengue. Chaque sérotype est obtenu par une recombinaison génétique entre le virus de la fièvre jaune et les sérotypes sauvages du virus de la dengue. Après administration, les virus se répliquent localement et déclenchent une réponse en anticorps neutralisants et une réponse à médiation cellulaire contre les quatre sérotypes du virus de la dengue.

Suite à une saisine de la Direction Générale de la Santé (DGS), la Haute Autorité de Santé (HAS) a recommandé depuis 2019, la spécialité DENG VAXIA pour la prévention de la dengue due aux sérotypes 1, 2, 3 et 4 chez les **sujets vivants dans les territoires français d'Amérique (Antilles et Guyane) et apportant la preuve documentée d'une infection antérieure par le virus de la dengue virologiquement confirmée**<sup>1</sup>.

A noter que DENG VAXIA n'est pas recommandé chez les sujets qui se rendent dans les territoires français d'Amérique et chez les sujets qui vivent ou se rendent à La Réunion ou à Mayotte<sup>1,2</sup>.

## 02 INDICATIONS

---

« DENG VAXIA est indiqué dans la prévention de la dengue due aux sérotypes 1, 2, 3 et 4 du virus de la dengue chez les sujets âgés de 9 à 45 ans ayant un antécédent d'infection par le virus de la dengue et vivant dans des zones d'endémie (voir rubriques 4.2, 4.4 et 4.8 du RCP). DENG VAXIA doit être utilisé conformément aux recommandations officielles. »

## 03 POSOLOGIE

---

### « Posologie

#### *Enfants et adultes âgés de 9 à 45 ans*

Le schéma vaccinal consiste en trois injections d'une dose reconstituée (0,5 mL) administrées à 6 mois d'intervalle.

#### *Autre population pédiatrique.*

DENG VAXIA ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de moins de 9 ans (voir rubrique 4.8 du RCP).

Chez les sujets vaccinés âgés de 2 à 8 ans n'ayant pas d'antécédent d'infection par le virus de la dengue, les données de suivi de tolérance à long-terme ont montré un risque accru de dengue nécessitant une hospitalisation, y compris de dengue cliniquement sévère. Les données disponibles

---

<sup>1</sup> HAS. Place du vaccin DENG VAXIA dans la stratégie de lutte contre la dengue dans les départements français d'Outre-mer. Mayotte et les territoires français d'Amérique. Mars 2019. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2912616/fr/place-du-vaccin-dengvaxia-dans-la-strategie-de-lutte-contre-la-dengue-dans-les-departements-francais-d-outre-mer-mayotte-et-territoires-francais-d-amerique](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2912616/fr/place-du-vaccin-dengvaxia-dans-la-strategie-de-lutte-contre-la-dengue-dans-les-departements-francais-d-outre-mer-mayotte-et-territoires-francais-d-amerique)

<sup>2</sup> HAS. Place du vaccin DENG VAXIA dans la stratégie de lutte contre la dengue dans les départements français d'Outre-mer. L'île de La Réunion. Janvier 2019. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2902751/fr/place-du-vaccin-dengvaxia-dans-la-strategie-de-lutte-contre-la-dengue-dans-les-departements-francais-d-outre-mer-l-ile-de-la-reunion](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2902751/fr/place-du-vaccin-dengvaxia-dans-la-strategie-de-lutte-contre-la-dengue-dans-les-departements-francais-d-outre-mer-l-ile-de-la-reunion)

ne sont pas suffisantes pour confirmer la tolérance et l'efficacité du vaccin chez les sujets âgés de moins de 9 ans ayant déjà été infectés par un virus de la dengue.

#### Mode d'administration

Un antécédent d'infection par le virus de la dengue doit être évalué avant la vaccination sur la base d'un antécédent de dengue biologiquement confirmée ou par le biais de tests sérologiques validées (voir rubrique 4.4 du RCP).

Le vaccin doit être administré par voie sous-cutanée (SC), de préférence dans le haut du bras dans la région du deltoïde.

Ne pas administrer par voie intravasculaire.

Pour les instructions concernant la reconstitution de DENG VAXIA avant administration, voir la rubrique 6.6 du RCP. »

## 04 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

---

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM. Les CCP de DENG VAXIA, vaccin contre la dengue quadrivalent (vivant, atténué) sont les vaccins utilisés pour la prévention de la dengue due aux sérotypes 1, 2, 3 et 4 du virus de la dengue chez les sujets âgés de 9 à 45 ans ayant un antécédent d'infection par le virus de la dengue et vivant dans des zones d'endémie.

### 04.1 Médicaments

Sans objet.

### 04.2 Comparateurs non médicamenteux

La prévention individuelle repose essentiellement sur les moyens de protection contre les piqûres de moustiques : répulsifs en sprays ou crèmes, 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>3</sup>.

#### ► Conclusion

**DENG VAXIA est le seul vaccin actuellement disponible contre la dengue. Il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent dans l'indication AMM évaluée.**

## 05 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

---

Les principales données d'immunogénicité, d'efficacité et de tolérance disponibles sont détaillées dans le RCP et dans les recommandations du collège de la HAS précitées, relatives au vaccin contre la dengue quadrivalent DENG VAXIA<sup>1,2</sup>.

---

<sup>3</sup> Santé publique France. Dossier thématique : DENGUE. Prévenir la dengue. Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-transmission-vectorielle/dengue> [Consulté le 31/08/2021].

Il s'agit de :

- Une étude de phase III (**CYD14**<sup>4</sup>), randomisée, contrôlée *versus* placebo et en double aveugle dans 5 pays asiatiques (Indonésie, Malaisie, Philippines, Thaïlande et Vietnam) ayant porté sur 10 275 enfants âgés de 2 à 14 ans (6 851 sujets dans le groupe DENG VAXIA et 3 424 sujets dans le groupe placebo). L'infection par le virus de la dengue a été confirmée par un résultat positif à l'un des tests diagnostiques : le test ELISA NS1 ou la RT-PCR. Les enfants ont été suivis pendant 25 mois pour la tolérance et l'efficacité sur toutes les formes de dengue puis pendant 4 ans supplémentaires pour les hospitalisations pour dengue et les dengues sévères.
- Une étude de phase III (**CYD15**<sup>5</sup>) randomisée, contrôlée *versus* placebo et en double aveugle dans 5 pays d'Amérique latine (Colombie, Brésil, Mexique, Porto Rico et Honduras) ayant inclus 20 869 enfants âgés de 9 à 16 ans (13 920 sujets dans le groupe DENG VAXIA et 6 949 sujets dans le groupe placebo). L'infection par le virus de la dengue a été confirmée par un résultat positif à l'un des deux tests diagnostiques : le test ELISA NS1 ou la RT-PCR. Les enfants ont été suivis pendant 25 mois pour la tolérance et l'efficacité sur toutes les formes de dengue puis pendant 4 ans supplémentaires pour les hospitalisations pour dengue et les dengues sévères.
- Deux analyses secondaires (**Hadinegoro 2015**<sup>6</sup>, **Yang 2018**<sup>7</sup>) combinant les données des deux études de phase III.
- Deux méta-analyses :
  - o **Gailhardou 2016**<sup>8</sup>, ayant évalué les données de sécurité vaccinale issues de 18 études de phase I, II et III menées chez plus de 26 300 sujets d'âge compris entre 2 et 60 ans et ayant reçu au moins une dose de DENG VAXIA,
  - o **Godoi 2017**<sup>9</sup>, ayant regroupé les données de tolérance de 9 études vaccinales préventives randomisées contrôlées de phase II et III (menées chez plus de 23 000 sujets exposés au DENG VAXIA et d'âge compris entre 2 et 45 ans).
- Une étude d'immunogénicité (**Vigne 2017**) ayant regroupé l'ensemble des données d'immunogénicité pour DENG VAXIA<sup>10</sup>. Six études ont évalué l'immunogénicité de DENG VAXIA chez les adultes. Trois de ces études ont été réalisées dans des zones endémiques (n = 294, Vietnam, Singapour et Inde) et trois dans des zones non endémiques (n = 873, USA et Australie). Les moyennes géométriques des titres (MGT) ont été mesurées par test de neutralisation par réduction de plages (PRNT50) dans toutes les études.
- Une analyse (**Sridhar 2018**)<sup>11</sup> combinant les études de phase III (CYD14 et CYD15) et une étude de phase IIb (CYD23/57)<sup>12</sup> dans laquelle le statut sérologique de la majorité des sujets a été reclassé rétrospectivement en utilisant une procédure diagnostique différente pour la dengue afin d'identifier les sujets séronégatifs et séropositifs. Grâce à un nouveau test ELISA anti-NS1 (qui se positive avec la dengue et pas avec le vaccin), on a pu inférer rétrospectivement le statut sérologique initial grâce aux échantillons collectés jusqu'au 13<sup>ème</sup> mois des études cliniques.

---

<sup>4</sup> Capeding MR et al. Clinical efficacy and safety of a novel tetravalent dengue vaccine in healthy children in Asia: a phase 3, randomised, observer-masked, placebo-controlled trial. *Lancet* 2014;384(9951):1358-65.

<sup>5</sup> Villar L et al. Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in children in Latin America. *N Engl J Med* 2015;372(2):113-23.

<sup>6</sup> Hadinegoro SR et al. Efficacy and Long-Term Safety of a Dengue Vaccine in Regions of Endemic Disease. *N Engl J Med* 2015;373(13):1195-206.

<sup>7</sup> Yang Y et al. Dependency of Vaccine Efficacy on Preexposure and Age: A Closer Look at a Tetravalent Dengue Vaccine. *Clin Infect Dis* 2018;66(2):178-84.

<sup>8</sup> Gailhardou S et al. Safety Overview of a Recombinant Live-Attenuated Tetravalent Dengue Vaccine: Pooled Analysis of Data from 18 Clinical Trials. *PLoS Negl Trop Dis* 2016;10(7):e0004821.

<sup>9</sup> Godoi IP et al. CYD-TDV dengue vaccine: systematic review and meta-analysis of efficacy, immunogenicity and safety. *J Comp Eff Res* 2017;6(2):165-80.

<sup>10</sup> Vigne C et al. Integrated immunogenicity analysis of a tetravalent dengue vaccine up to 4 y after vaccination. *Hum Vaccin Immunother* 2017;13(9):2004-16.

<sup>11</sup> Sridhar S et al. Effect of Dengue Serostatus on Dengue Vaccine Safety and Efficacy. *N Engl J Med* 2018;379(4):327-40.

<sup>12</sup> Sabchareon A et al. Protective efficacy of the recombinant, live-attenuated, CYD tetravalent dengue vaccine in Thai schoolchildren: a randomised, controlled phase 2b trial. *The Lancet* 2012;380:1559-67.

## 05.1 Résumé et discussion

L'analyse des principales données d'immunogénicité, d'efficacité et de tolérance est résumée ci-après.

### ► Immunogénicité de DENGVAXIA

#### Immunogénicité chez les enfants de moins de 16 ans

Les résultats d'une étude d'immunogénicité ont montré que les MGT étaient plus élevées chez les adultes et les adolescents que chez les enfants âgés de 6 à 11 ans dans les régions endémiques<sup>10</sup>. Parmi les individus séronégatifs (au moment de la vaccination), les jeunes enfants avaient des MGT plus élevées que les adultes et les adolescents.

#### Immunogénicité chez les adolescents de plus de 16 ans et les adultes

Les résultats de l'étude Vigne 2017 ont montré que chez les adultes, les MGT étaient constamment plus élevées dans les régions endémiques que dans les régions non endémiques, tant avant la première dose qu'après la troisième dose<sup>10</sup>. Les sujets séropositifs (au moment de la vaccination) à au moins un sérotype de la dengue avant vaccination ont eu en général des MGT plus élevées après la troisième dose pour tous les sérotypes que ceux qui étaient séronégatifs (au moment de la vaccination), quelle que soit la région. L'augmentation de la réponse immunitaire a été plus marquée chez les séronégatifs.

### ► Efficacité

#### Efficacité chez les enfants de moins de 16 ans

- Etude CYD14 (enfants de 2 à 14 ans) :

L'efficacité globale du vaccin contre la dengue virologiquement confirmée (DVC) symptomatique, quels que soient la sévérité et le sérotype a été de 56,5 % ; IC<sub>95%</sub> [43,8 ; 66,4].

L'efficacité a été plus élevée chez les sujets antérieurement séropositifs (au moment de la vaccination) (74,3 % ; IC<sub>95%</sub> [53,2 ; 86,3]) que chez les sujets séronégatifs (au moment de la vaccination) (35,5 % ; IC<sub>95%</sub> [-26,8 ; 66,7]).

- Etude CYD15 (enfants de 9 à 16 ans) :

L'efficacité globale du vaccin contre la DVC symptomatique, quels que soient la sévérité et le sérotype, a été de 60,8 % ; IC<sub>95%</sub> [52,0 ; 68,0].

L'efficacité a été la plus élevée pour le sérotype 4 (77,7 % ; IC<sub>95%</sub> [60,2 ; 88,0]) et la plus faible pour le sérotype 2 (42,3 % ; IC<sub>95%</sub> [14,0 ; 61,1]).

L'efficacité du vaccin pour les enfants qui avaient été infectés par la dengue avant le recrutement de l'étude (83,7 % ; IC<sub>95%</sub> [62,2 ; 93,7]) a été plus élevée que pour les enfants n'ayant pas été infectés par la dengue auparavant (43,2 % ; IC<sub>95%</sub> [-61,5 ; 80,0]).

- Analyses secondaires :

L'étude de Hadinegoro 2015<sup>6</sup> a rapporté l'efficacité du vaccin selon l'âge de l'enfant ; l'efficacité a semblé légèrement réduite chez les jeunes enfants avant 9 ans par rapport à ceux âgés de 9 ans et plus : 60,3 % ; IC<sub>95%</sub> [55,7 ; 64,5] *versus* 65,6 % ; IC<sub>95%</sub> [60,7 ; 69,9].

Cette étude a rapporté une efficacité plus élevée pour le sérotype 4 : 83,2 % ; IC<sub>95%</sub> [76,2 ; 88,2] et plus faible pour le sérotype 2 : 47,1 % ; IC<sub>95%</sub> [31,3 ; 59,2]. L'efficacité du vaccin pour les enfants qui avaient été infectés par la dengue avant le recrutement de l'essai : 81,9 % ; IC<sub>95%</sub> [67,2 ; 90,0], a été plus élevée que pour les enfants n'ayant pas été infectés par la dengue auparavant : 52,5 % ; IC<sub>95%</sub> [5,9 ; 76,1].

Cette étude a également montré que chez les sujets âgés de 9 à 16 ans, l'efficacité du vaccin contre la DVC symptomatique a été de :

- 70,8 % ; IC<sub>95%</sub> [58,1 ; 79,6] entre les doses 1 et 2 ;
- 66,6 % ; IC<sub>95%</sub> [54,5 ; 75,5] entre les doses 2 et 3 ;
- 62,4 % ; IC<sub>95%</sub> [51,4 ; 70,9] entre la dose 3 et 6 mois après la dose 3.

L'effet protecteur des doses 1 et 2 au-delà de 6 mois après l'administration de ces doses est inconnu, tout comme la protection supplémentaire résultant des doses 2 et 3.

L'étude de Yang 2018<sup>7</sup> a stratifié l'efficacité du vaccin selon l'âge et le sérotype, ainsi que selon l'âge et le statut immunitaire. L'efficacité vaccinale (EV) dans les deux groupes d'âge a été plus faible contre le sérotype 2 et plus élevée contre le sérotype 4 :

- EV contre le sérotype 2 :
  - o sujets de 9-11 ans : 43,8 % ; IC<sub>95%</sub> [26,5 ; 59,1],
  - o sujets de 12-16 ans : 54,5 % ; IC<sub>95%</sub> [38,0 ; 67,3] ;
- EV contre le sérotype 4 :
  - o sujets de 9-11 ans : 78,3 % ; IC<sub>95%</sub> [67,5 ; 86,7],
  - o sujets de 12-16 ans : 86,5 % ; IC<sub>95%</sub> [78,2 ; 93,0].

Chez les enfants plus âgés sans antécédent d'une infection antérieure par le virus de la dengue (séronégatifs), l'estimation de l'efficacité du vaccin a été très incertaine, avec une efficacité estimée de 23,6% ; IC<sub>95%</sub> [-15,3 ; 54,3].

### Efficacité chez les adolescents de plus de 16 ans et les adultes

Aucune étude d'efficacité clinique n'a été menée chez les sujets de 17 à 45 ans vivants dans des zones endémiques. L'efficacité clinique du vaccin a été estimée par l'extrapolation des données d'immunogénicité. Aucun corrélat de protection contre la dengue n'a été établi à ce jour, même si certaines corrélations ont été décrites entre des titres élevés d'anticorps neutralisants induits par la vaccination et la protection contre le virus de la dengue d'un sérotype donné<sup>13</sup>.

### Durée de la protection

L'efficacité vaccinale contre la DVC symptomatique de gravité quelconque au cours des 25 premiers mois suivant l'administration de la première dose a été mesurée à travers une surveillance active. Après cette période, l'objectif de la surveillance a été modifié pour enregistrer les cas de dengue avec hospitalisation.

Chez les sujets séropositifs (au moment de la vaccination) de 9 à 16 ans, les incidences cumulées des DVC entraînant une hospitalisation et des DVC sévères jusqu'au 60<sup>ème</sup> mois après la première dose vaccinale ont été de 0,38 % ; IC<sub>95%</sub> [0,26 ; 0,54] et de 0,08 % ; IC<sub>95%</sub> [0,03 ; 0,17] chez les sujets vaccinés et de 1,88 % ; IC<sub>95%</sub> [1,54 ; 2,31] et de 0,48 % ; IC<sub>95%</sub> [0,34 ; 0,69] chez les sujets ayant reçu un placebo, respectivement<sup>14</sup>.

Chez les sujets séronégatifs (au moment de la vaccination) de 9 à 16 ans, les incidences cumulées des DVC entraînant une hospitalisation et des DVC sévères jusqu'au 60<sup>ème</sup> mois après la première dose vaccinale ont été de 1,57 % ; IC<sub>95%</sub> [1,13 ; 2,19] et de 0,40 % ; IC<sub>95%</sub> [0,22 ; 0,75] chez les sujets vaccinés, et de 1,09 % ; IC<sub>95%</sub> [0,53 ; 2,27] et de 0,17 % ; IC<sub>95%</sub> [0,04 ; 0,83] chez les sujets ayant reçu un placebo, respectivement<sup>14</sup>.

### **► Innocuité**

Les résultats d'une étude (Sridhar 2018)<sup>11</sup> ont montré que le risque de DVC entraînant une hospitalisation ou de DVC sévère a été plus élevé chez les sujets séronégatifs (au moment de la vaccination) que chez les sujets séropositifs (au moment de la vaccination) pour la tranche d'âge 9-16 ans :

- DVC avec hospitalisation : 1,41 ; IC<sub>95%</sub> [0,74 ; 2,68] chez les séronégatifs *versus* 0,21 ; IC<sub>95%</sub> [0,14 ; 0,31] chez les séropositifs,
- DVC sévère : 2,44 ; IC<sub>95%</sub> [0,47 ; 12,56] chez les séronégatifs *versus* 0,16 ; IC<sub>95%</sub> [0,07 ; 0,37] chez les séropositifs.

Ce risque plus important de DVC entraînant une hospitalisation ou de DVC sévère chez les sujets séronégatifs (au moment de la vaccination) a également été observé pour la tranche d'âge 2-8 ans :

- DVC avec hospitalisation : 1,95 ; IC<sub>95%</sub> [1,19 ; 3,19] chez les séronégatifs *versus* 0,50 ; IC<sub>95%</sub> [0,33 ; 0,77] chez les séropositifs,
- DVC sévère : 3,31 ; IC<sub>95%</sub> [0,87 ; 12,54] chez les séronégatifs *versus* 0,58 ; IC<sub>95%</sub> [0,26 ; 1,30] chez les séropositifs.

Les risques attribuables sur une période de 5 ans pour 1 000 sujets vaccinés séronégatifs âgés de 9 à 16 ans ont été de 4,78 ; IC<sub>95%</sub> [-13,99 ; 24,00] pour les DVC entraînant une hospitalisation et de

<sup>13</sup> Katzelnick LC, Harris E, Participants in the Summit on Dengue Immune Correlates of P. Immune correlates of protection for dengue: State of the art and research agenda. *Vaccine* 2017;35(36):4659-69.

<sup>14</sup> Sridhar S et al. Effect of Dengue Serostatus on Dengue Vaccine Safety and Efficacy. *N Engl J Med* 2018;379(4):327-40.

2,30 ; IC<sub>95%</sub> [-7,00 ; 10,67] pour les DVC sévères. Les mêmes statistiques pour 1000 sujets vaccinés et séropositifs ont été -15,08 ; IC<sub>95%</sub> [-25,44 ; -4,97] et -4,05 ; IC<sub>95%</sub> [-9,59 ; -0,63].

## ► Tolérance

Une méta-analyse (Gailhardou 2016)<sup>8</sup>, portant sur 18 études réalisées chez plus de 26 300 sujets âgés de 2 à 60 ans, a mis en évidence une fréquence plus élevée de réactions au site d'injection dans le groupe vaccin par rapport au groupe placebo (50,9 % *versus* 40,1 %). Les effets locaux ont été majoritairement rapportés dans la tranche d'âge 2-8 ans. Dans les deux groupes, la réaction locale la plus fréquemment signalée a été la douleur. Une fréquence plus élevée de réactions systémiques a été observée dans le groupe vaccin par rapport au groupe placebo (65,7 % *versus* 57,7 %). Dans les deux groupes, les deux réactions systémiques les plus fréquemment rapportées ont concerné les maux de tête et des malaises. Quant à la fréquence et à la nature des effets indésirables graves, elles ont été comparables dans les deux groupes.

Une seconde méta-analyse (Godoi 2017)<sup>9</sup>, portant sur 9 études réalisées chez plus de 23 000 sujets âgés de 2 à 45 ans, a mis en évidence des réactions au site d'injection attendues et transitoires plus fréquemment dans les groupes vaccin que dans les groupes placebo à type d'érythème (RR = 0,55 ; IC<sub>95%</sub> [0,34 ; 0,89], p = 0,005) et d'œdème (RR = 0,33 ; IC<sub>95%</sub> [0,17 ; 0,64], p = 0,009). En revanche, aucune différence en termes de fréquence de survenue n'a été identifiée dans les deux groupes pour les effets indésirables suivants : douleur locale, fièvre, malaise, maux de tête, myalgie et asthénie. Bien qu'un nombre plus élevé de réactions secondaires graves ait été observé dans le groupe contrôle, aucune différence n'a été rapportée dans les deux groupes (RR = 0,76 ; IC<sub>95%</sub> [0,59 ; 0,98], p = 0,20).

En résumé, le profil de tolérance de DENG VAXIA a été semblable à celui du placebo pour tous les groupes, en dehors des réactions au site d'injection. Les effets indésirables ont été généralement transitoires, légers à modérés. Aucun problème de tolérance n'a été identifié.

## ► Discussion

**Sur la base des données d'immunogénicité, de tolérance, d'efficacité chez les enfants et bien que les données d'efficacité chez l'adulte ont été extrapolées, il est attendu un impact de DENG VAXIA, vaccin contre la dengue quadrivalent (vivant, atténué), sur la morbi-mortalité contre la dengue chez les sujets séropositifs au moment de la vaccination.**

**En conséquence, DENG VAXIA contribue, sous réserve de la disponibilité et de la prise en charge d'un test diagnostique d'antécédent de dengue performant validé, à répondre au besoin médical non couvert dans la prévention de la dengue due aux sérotypes 1, 2, 3 et 4 du virus de la dengue chez les sujets âgés de 9 à 45 ans ayant un antécédent d'infection par le virus de la dengue et vivant dans des zones d'endémie.**

## 05.2 Programme d'études

### 5.2.1 Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier, une étude (CYD50) est en cours chez des sujets séropositifs pour le VIH.

### 5.2.2 Dans d'autres indications

Sans objet.

### ► **Recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS)<sup>15</sup>**

#### **Vaccination avec dépistage pré-vaccinal**

La stratégie recommandée pour les pays cherchant à mettre en œuvre une vaccination contre la dengue dans le cadre de leur programme de contrôle de la dengue repose sur un dépistage pré-vaccinal, de préférence à un programme fondé sur le niveau de séroprévalence.

**Cette stratégie permet de ne proposer la vaccination qu'aux personnes pour lesquelles la preuve d'une infection antérieure au virus de la dengue peut être établie à l'aide d'un test de dépistage (ou l'expérience attestée d'une infection antérieure).** Les personnes séronégatives seraient exclues de l'éligibilité au programme de vaccination.

#### Les tests de dépistage

Les personnes séronégatives doivent être correctement identifiées de façon à pouvoir être exclues du programme de vaccination. Cela signifie que les tests de dépistage doivent être très spécifiques pour éviter de vacciner à tort une personne faussement positive qui n'aurait jamais été en contact avec le virus. De plus, les tests de dépistage doivent être très sensibles pour identifier toutes les personnes séropositives qui seraient admissibles à la vaccination.

L'OMS souligne que le niveau de spécificité acceptable peut aussi varier en fonction des conditions de séroprévalence. Si l'on utilisait un test de dépistage ayant une spécificité de 80 % dans une situation où la séroprévalence est de 80 %, 4 % de la population recevrait une primovaccination favorisant une dengue plus sévère, comme conséquence d'une vaccination non voulue, occasionnée par un résultat de test faussement positif. Si l'on utilisait un test ayant une spécificité de 95 %, 1 % de la population serait primovaccinée. Dans les contextes où la transmission est plus faible, un test extrêmement spécifique serait nécessaire pour s'assurer que le nombre d'individus séronégatifs vaccinés involontairement reste faible.

Le rapport mentionne brièvement les tests de diagnostic rapide (TDR), mais il indique également qu'aucun d'entre eux n'a encore été validé ou homologué spécifiquement pour la détection d'une infection antérieure à la dengue.

#### **Vaccination sans dépistage pré-vaccinal**

Si le dépistage pré-vaccinal n'est pas praticable, l'OMS indique qu'il est possible d'envisager la mise en œuvre d'un programme de vaccination sans dépistage préalable uniquement dans les zones où un taux de séroprévalence d'au moins 80 % à l'âge de 9 ans a été relevé. Ces programmes nécessiteront des enquêtes sérologiques dans les zones ne disposant pas de données actualisées sur la séroprévalence. Les pays devront examiner attentivement la résolution du programme (district ou sous-district, par exemple), ainsi que la divulgation du risque de vaccination des personnes séronégatives qui résident dans des zones à séroprévalence élevée.

Dans les zones où la séroprévalence excède 80 % chez les enfants de 9 ans, pour chaque cas excédentaire de DVC avec hospitalisation chez un enfant séronégatif vacciné, 13 cas de DVC avec hospitalisation seraient prévenus. Pour chaque cas excédentaire de DVC sévère chez un enfant séronégatif vacciné, 7 cas de DVC sévère seraient prévenus.

#### **Sélection de la tranche d'âge ciblée par la vaccination**

Dans la plupart des pays, la tranche d'âge pour le vaccin est de 9 à 45 ans. **L'OMS ne recommande pas qu'un groupe d'âge en particulier soit vacciné en priorité, car cela dépendra de l'épidémiologie locale de la dengue.**

La tranche d'âge optimale à viser est celle précédant immédiatement l'âge de plus forte incidence de la dengue sévère. Celle-ci peut être déterminée à partir des données de surveillance systématique confirmées en laboratoire de niveau national et infranational.

---

<sup>15</sup> Dengue vaccine: WHO position paper - September 2018. Weekly epidemiological record 2018;36(93):457-76.

## **Calendrier de vaccination**

Il est recommandé d'administrer le vaccin sous forme d'un schéma de 3 doses, à 6 mois d'intervalle. Si une dose est retardée, il n'est pas nécessaire de recommencer le calendrier de vaccination et les doses restantes devront être administrées aussitôt que possible.

## **Autres recommandations importantes**

- Le vaccin ne devra pas être envisagé comme outil de réponse à une flambée épidémique ;
- Si une grossesse survient avant la fin du schéma de vaccination, les doses restantes devront être injectées après la fin de la période d'allaitement ;
- Le vaccin est contre-indiqué chez les individus immunodéprimés ;
- La vaccination contre la dengue peut être envisagée pour les personnes qui se rendent dans des régions où la transmission de la dengue est élevée, mais seulement si elles ont eu un antécédent de dengue confirmée ou si elles sont séropositives.

## **► Recommandations françaises<sup>1,2</sup>**

Dans le contexte de l'obtention par le vaccin DENGVAXIA d'une AMM dans l'indication « prévention de la dengue due aux sérotypes 1, 2, 3 et 4 du virus de la dengue chez les sujets âgés de 9 à 45 ans ayant un antécédent d'infection par le virus de la dengue et vivant dans des zones d'endémie » et dans le cadre d'une saisine de la DGS portant sur l'opportunité d'élaborer une stratégie vaccinale pour le vaccin DENGVAXIA et les conditions de son utilisation dans les départements français d'Outre-Mer (territoires français d'Amérique et Mayotte après l'avis rendu concernant La Réunion), la HAS a pris en considération les éléments suivants :

- Les données d'immunogénicité, d'efficacité et de tolérance du vaccin DENGVAXIA démontrent l'immunogénicité et l'efficacité adéquates de ce vaccin pour la prévention de l'infection symptomatique par le virus de la dengue, et une réduction du nombre de cas hospitalisés et des cas graves chez les enfants de 9 à 16 ans ayant déjà eu un contact avec le virus de la dengue. En revanche, ce vaccin induit une augmentation du risque d'hospitalisation et de dengue grave (principalement dengue hémorragique de grade 1 ou 2) chez les personnes non antérieurement infectées par le virus de la dengue (séronégatives), en particulier chez les jeunes enfants.
- L'OMS a publié en septembre 2018 de nouvelles recommandations sur le vaccin contre la dengue. Elle considère que les pays ne devront envisager l'introduction du vaccin DENGVAXIA que s'ils sont en mesure de minimiser les risques parmi les individus séronégatifs. A cet effet elle recommande en priorité une stratégie de dépistage pré-vaccinal afin de ne vacciner que les personnes de plus de 9 ans et présentant des preuves d'une infection antérieure par le virus de la dengue (sur la base d'un test de détection des anticorps ou d'un antécédent d'infection confirmée par le virus de la dengue). Si cette stratégie n'est pas applicable, l'OMS considère qu'on pourrait envisager la vaccination sans dépistage préalable du statut sérologique dans les zones où la présence d'un taux de séroprévalence de la dengue chez les enfants de 9 ans et plus est d'au moins 80 %.
- Le libellé d'AMM du vaccin DENGVAXIA accordée en décembre 2018 restreint l'indication aux sujets âgés de 9 à 45 ans, vivant en zone d'endémie et ayant un antécédent d'infection par le virus de la dengue. Le RCP précise également que ce vaccin ne doit pas être utilisé dans un contexte de flambée épidémique de dengue dans les régions non-endémiques et qu'il n'est pas recommandé chez les voyageurs vivant dans des zones non endémiques et se rendant dans des zones endémiques.
- La situation épidémiologique de la dengue à La Réunion est caractérisée jusqu'en 2016 par une circulation discontinue avec de longues périodes inter-épidémiques mais, depuis 2017, une transmission continue du virus, avec la survenue d'une épidémie modérée en 2018 (26 000 cas cliniquement évocateurs et 6 763 cas confirmés), le risque d'une nouvelle épidémie en 2019 (selon les résultats de la modélisation réalisée par l'Institut Pasteur en lien avec Santé Publique France), un niveau de séroprévalence estimé par la modélisation (en l'absence d'étude récente de séroprévalence) dans la population réunionnaise de 5 % à 10 % à l'issue de l'épidémie de 2018.
- La situation épidémiologique de la dengue aux Antilles est caractérisée par une circulation continue du virus de la dengue avec des épidémies récurrentes depuis les années 2000, dont une épidémie majeure en 2009-2010. Depuis 2010 la circulation du virus était faible.

Une reprise récente de la transmission depuis fin 2018 est observée. La séroprévalence estimée en 2011 chez les personnes âgées de 18 ans et plus était de 90 % en Martinique et 96 % en Guadeloupe. On ne dispose d'aucune étude de séroprévalence chez l'enfant et le jeune de moins de 18 ans.

- La situation épidémiologique de la dengue en Guyane est caractérisée par une circulation ancienne du virus de la dengue avec des épidémies récurrentes depuis les années 1970, dont une épidémie majeure en 2006 puis 2009 et 2012-2013. La séroprévalence est légèrement plus faible qu'aux Antilles (autour de 70 % selon des résultats préliminaires) avec des disparités territoriales.
- La situation épidémiologique de la dengue à Mayotte est caractérisée par une circulation faible du virus de la dengue entre 1993 et 2006 avec des épidémies importantes en 2010 et 2014, en lien avec l'épidémiologie de la dengue aux Comores. La séroprévalence estimée en 2006 chez les personnes âgées de 2 ans et plus était de 23 %.
- Des données de faible niveau de preuve suggèrent une augmentation du risque de dengue grave en cas de drépanocytose (notamment pour les formes graves de drépanocytose de type SS et SC) d'une part et de diabète d'autre part. Mais aucune donnée d'efficacité ou de tolérance vaccinale n'est disponible dans ces populations.
- La mise en œuvre d'une stratégie de dépistage pré-vaccinal telle que recommandée par l'OMS afin de ne proposer la vaccination qu'aux personnes ayant des anticorps contre le virus de la dengue (comme indiqué dans le RCP du vaccin) nécessite de pouvoir disposer de tests à la fois hautement spécifiques pour éviter de vacciner des personnes réellement séronégatives et suffisamment sensibles pour qu'une forte proportion des individus préalablement exposés à la dengue soit vaccinée. Des tests de sérodiagnostic reposant sur la détection des IgG dirigées contre le virus de la dengue sont disponibles actuellement sur le marché français (tests rapides et Elisa). La performance des tests rapides a été mesurée et validée dans le diagnostic de dengue aiguë mais à ce jour, aucun test de diagnostic rapide n'a été validé ou homologué pour la détermination du statut sérologique vis-à-vis de la dengue. Or il existe pour ces tests sérologiques un risque faible de réactions croisées entre le virus de la dengue et d'autres flavivirus. Le niveau de séroprévalence dans la population cible de la vaccination (9 à 45 ans) aura un impact majeur sur la valeur prédictive positive de ces tests (et donc sur le nombre de résultats faussement positifs) même en cas de spécificité élevée. Par ailleurs, la fiabilité de la déclaration d'un antécédent de dengue apparaît faible. Dans ces conditions, la possibilité de proposer une vaccination est limitée aux seules personnes ayant la preuve documentée d'une infection confirmée virologiquement.

La HAS constate que La Réunion et Mayotte ne peuvent être considérés en l'état actuel des données épidémiologiques comme des zones d'endémie élevée de dengue.

Les restrictions d'utilisation du vaccin définies dans l'AMM et le RCP impliquent que DENGVAXIA ne peut être utilisé actuellement à La Réunion et à Mayotte, quels que soient le statut sérologique ou la preuve documentée d'une infection antérieure à la dengue.

La HAS constate en revanche que les territoires français d'Amérique (Antilles et Guyane) peuvent être considérés en l'état actuel des données épidémiologiques comme des zones d'endémie élevée de dengue.

Cependant, les incertitudes actuelles sur la performance des tests de sérodiagnostic disponibles dans un contexte de diagnostic rétrospectif de l'infection par le virus de la dengue ne permettent pas d'envisager la mise en œuvre d'une stratégie de dépistage pré-vaccinal efficace permettant de ne proposer la vaccination qu'aux personnes ayant un antécédent d'infection par le virus de la dengue (en dehors d'une preuve documentée d'une infection confirmée virologiquement).

Par ailleurs, la faisabilité et l'acceptabilité d'une stratégie de dépistage pré-vaccinal ne sont pas à ce jour documentées.

Enfin, les données actuelles ne sont pas suffisamment solides pour envisager une stratégie vaccinale spécifique en direction des personnes atteintes de certaines comorbidités (drépanocytose et diabète).

En conséquence, la HAS ne recommande pas l'utilisation du vaccin DENGVAXIA :

- Pour les personnes qui vivent ou se rendent à La Réunion ;
- Pour les personnes qui vivent dans les territoires français d'Amérique (excepté pour celles apportant une preuve documentée d'une infection confirmée) ;
- Pour les personnes qui se rendent dans les territoires français d'Amérique ;
- Pour les personnes qui vivent ou se rendent à Mayotte.

La HAS considère que la vaccination par le vaccin DENGVAXIA peut être proposée aux personnes vivant dans les territoires français d'Amérique et apportant la preuve documentée d'une infection antérieure par le virus de la dengue confirmée virologiquement.

Cette position de la HAS pourra être révisée d'une part en cas de reprise d'une circulation active de la dengue dans les territoires français d'Amérique ou en fonction de l'évolution de l'épidémiologie de la dengue à La Réunion et à Mayotte, et d'autre part de la disponibilité d'un test diagnostique dont les performances dans un contexte de diagnostic rétrospectif de l'infection par le virus de la dengue auront été validées dans le cadre d'une évaluation indépendante.

La HAS recommande la réalisation d'une étude de séroprévalence chez les enfants âgés de 9 à 18 ans aux Antilles.

#### **Place de DENGVAXIA vaccin contre la dengue quadrivalent (vivant, atténué) dans la stratégie thérapeutique :**

La Commission de la Transparence considère que DENGVAXIA vaccin contre la dengue quadrivalent (vivant, atténué) doit être utilisé selon son AMM et selon les recommandations vaccinales en vigueur. Il doit être utilisé pour la prévention de la dengue due aux sérotypes 1, 2, 3 et 4 uniquement chez les sujets âgés de 9 à 45 ans ayant un antécédent d'infection par le virus de la dengue et vivant dans des zones d'endémie. **La Commission considère indispensable pour cette utilisation, l'accessibilité à un test diagnostique d'antécédent de dengue performant et validé.**

Elle souligne que les conditions d'utilisation de ce vaccin ne sont pas optimales en raison de l'absence actuel de test robuste et validé de diagnostic d'antécédents d'infection au virus de la dengue et du surrisque de dengue virologiquement confirmée entraînant une hospitalisation ou de dengue virologiquement confirmée sévère en cas vaccination d'un sujet séronégatif (faux positif).

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

## **07 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION**

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :**

### **07.1 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 (1 % des cas symptomatiques) vers des formes sévères ou hémorragiques potentiellement mortelles (létalité estimée d'environ 0,5 %). La dengue sévère survient plus fréquemment chez des enfants de moins de 15 ans.

► La spécialité DENGVAXIA vaccin contre la dengue quadrivalent (vivant, atténué) entre dans le cadre d'un traitement préventif.

► Le rapport efficacité (immunogénicité)/effets indésirables est important chez les sujets âgés de 9 à 45 ans ayant un antécédent d'infection par le virus de la dengue (séropositifs), vivant dans des zones d'endémie, sous réserve de la disponibilité d'un test diagnostique performant validé.

► Il n'existe pas d'alternative vaccinale ou médicamenteuse.

► DENG VAXIA vaccin contre la dengue quadrivalent (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 potentielle de la dengue dans les zones endémiques et de sa séoprévalence supérieure à 90 % dans les Antilles françaises et de l'ordre de 70 % en Guyane,
- du besoin médical non couvert en dehors des moyens de lutte contre la transmission vectorielle,
- d'un impact attendu de la spécialité DENG VAXIA sur la réduction de l'incidence de DVC symptomatique et sur la morbi-mortalité associée (hospitalisation et forme sévère) au vu des données d'immunogénicité, de tolérance et d'efficacité disponibles,
- de l'impact attendu sur l'organisation des soins des zones d'endémie,
- mais en raison de l'absence actuel de test robuste et validé de diagnostic d'antécédents d'infection au virus de la dengue et du surrisque de dengue virologiquement confirmée entraînant une hospitalisation ou de dengue virologiquement confirmée sévère en cas vaccination d'un sujet séronégatif (faux positif),

DENG VAXIA, vaccin contre la dengue quadrivalent (vivant, atténué), n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique, pour prévenir la dengue.

**Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par DENG VAXIA est faible dans la prévention de la dengue due aux sérotypes 1, 2, 3 et 4 du virus de la dengue chez les sujets âgés de 9 à 45 ans ayant un antécédent d'infection par le virus de la dengue et vivant dans des zones d'endémie uniquement dans les populations recommandées par la HAS en 2019, sous réserve de la prise en charge d'un test diagnostique d'antécédent de dengue performant et validé.**

**La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans la prévention de la dengue due aux sérotypes 1, 2, 3 et 4 du virus de la dengue chez les sujets âgés de 9 à 45 ans ayant un antécédent d'infection par le virus de la dengue et vivant dans des zones d'endémie uniquement dans les populations recommandées par la HAS en 2019 et aux posologies de l'AMM.**

**La Commission souligne qu'elle considère indispensable l'accessibilité à un test diagnostique d'antécédent de dengue performant et validé.**

## **07.2 Amélioration du Service Médical Rendu**

Compte tenu :

- des données cliniques ayant démontré une efficacité vaccinale (réduction relative des formes symptomatiques de dengue virologiquement confirmée d'environ 60 %) quels que soient la sévérité et le sérotype de l'infection par le virus de la dengue,

Mais prenant en compte :

- le surrisque de dengue virologiquement confirmée entraînant une hospitalisation ou de dengue virologiquement confirmée sévère chez les sujets séronégatifs (au moment de la vaccination),
- 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 DENG VAXIA, vaccin contre la dengue quadrivalent (vivant, atténué), n'apporte pas d'amélioration du service

médical rendu (**ASMR V**) dans la prévention de la dengue chez les sujets âgés de 9 à 45 ans ayant un antécédent d'infection par le virus de la dengue et vivant dans des zones d'endémie.

### 07.3 Population cible

La population cible de DENGIVAXIA, vaccin contre la dengue quadrivalent (vivant, atténué), est représentée par les sujets âgés de 9 à 45 ans vivants en zone d'endémie (Guyane et Antilles) et apportant une preuve documentée d'une infection confirmée, conformément aux recommandations nationales en vigueur.

Au 1<sup>er</sup> janvier 2021, l'estimation de la population de la Guyane, de la Martinique et de la Guadeloupe était de 423 040 personnes dans la tranche d'âge 10-44 ans<sup>16</sup>.

La séroprévalence de la dengue est estimée à 96 % de la population en Guadeloupe, 91 % en Martinique et aux alentours de 70 % en Guyane<sup>1,17</sup>.

En faisant l'hypothèse d'une séroprévalence dans la population âgée de 9 à 45 ans comparable à celle de la population générale dans ces régions endémiques, c'est-à-dire comprise entre 70 % et 96 %, **la population cible de DENGIVAXIA serait comprise entre 296 000 et 406 000 personnes.**

## 08 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

### ► Conditionnements

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

### ► Demandes de données

La Commission de la Transparence soutient la demande formulée dans les recommandations vaccinales de la HAS de janvier et de mars 2019 de réalisation d'une étude de séroprévalence chez les enfants âgés de 9 à 18 ans aux Antilles.

### ► Autres demandes

La Commission souligne qu'elle réévaluera cet avis dès lors qu'une révision des recommandations vaccinales relatives à la stratégie de lutte contre la dengue notamment aux départements français d'Outre-mer aura été effectuée et dans un délai maximal de 2 ans.

---

<sup>16</sup> INSEE. Estimation de la population par département, sexe et âge quinquennal au 1<sup>er</sup> janvier 2021. Disponible sur : <https://www.insee.fr/fr/statistiques/1893198> [Consulté le 31/08/2021].

<sup>17</sup> L'Azou M et al. Dengue seroprevalence in the French West Indies: a prospective study in adult blood donors. Am J Trop Med Hyg 2015;92(6):1137-40.

## 09 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

<b>Calendrier d'évaluation</b>	Date de validation administrative* : 17 septembre 2021 Date d'examen : 29 septembre 2021 Date d'adoption : 13 octobre 2021 Date d'examen des observations du laboratoire : 3 novembre 2021
<b>Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)</b>	Non
<b>Expertise externe</b>	Non
<b>Présentations concernées</b>	<u>DENGVAXIA, poudre et solvant pour suspension injectable en seringue préremplie</u> B/1 flacon + 1 seringue préremplie + 2 aiguilles (CIP : 34009 301 985 9 9) B/1 flacon + 1 seringue préremplie (CIP : 34009 301 986 4 3)
<b>Demandeur</b>	SANOFI AVENTIS FRANCE
<b>Liste concernée</b>	Collectivités (CSP L.5123-2)
<b>AMM</b>	Date initiale (procédure centralisée) :12 décembre 2018
<b>Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier</b>	Liste I Médicament réservé aux centres de vaccination désignés par l'agence régionale de santé
<b>Code ATC</b>	J Anti-infectieux généraux à usage systémique J07 Vaccins J07B Vaccins viraux J07BX Autres vaccins viraux

\* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire