

# Qdenga® : un vaccin anti-dengue sans surrisque?

---

**Journée Nationale du Groupe Vaccination-Prévention de la SPILF  
14/05/2024**

Paul Henri Consigny, Centre Médical de l'Institut Pasteur



# Lien d'intérêt

---

**Aucun personnel depuis > au moins 5 ans.**



# Sommaire

---

**1/ Tout ce que vous devez savoir sur la dengue**

**2/ Quels prérequis pour un vaccin contre la dengue?**

**3/ Les début de la vaccination contre la dengue**

**4/ Vaccin Qdenga® : efficacité et tolérance**

**5/ Vaccin Qdenga® : conclusions, points en suspens, recommandations en cours**

# Sommaire

---

**1/ Tout ce que vous devez savoir sur la dengue**

2/ Quels prérequis pour un vaccin contre la dengue?

3/ Les début de la vaccination contre la dengue

4/ Vaccin Qdenga® : efficacité et tolérance

5/ Vaccin Qdenga® : conclusions, points en suspens, recommandations en cours

# Le(s) virus de la dengue en bref

---

Arbovirus de la famille des Flaviviridae, du genre *Flavivirus* (virus à ARN)

- 4 sérotypes viraux DENV-1,2,3,4
  - Partagent environ 2/3 de leurs génomes
  - Plusieurs génotypes possibles par sérotype, de virulence possiblement différente
- Pas d'immunogénicité croisée entre les sérotypes

Transmission vectorielle par moustiques du genre *Aedes* :

- *Aedes* impliqués dans les épidémies humaines :



*Aedes aegypti* Photo Source: CDC

>>



*Aedes albopictus* Photo Source: CDC

# La clinique

## Clinique (classification OMS 2009) :

- Formes asymptomatiques infracliniques = 60-80% des cas
- Formes symptomatiques 20-40%
  - **Syndrome arboviral**
  - **Présence de signes d'alerte**
- **Formes sévères**

## Classification des cas de dengue par gravité

### Dengue ± signes d'alerte

### Dengue sévère



#### Critères définissant la dengue ± signes d'alerte

##### Dengue probable

Vie/séjour lors d'un voyage dans une zone d'endémie de la dengue. Présence de fièvre et de 2 des critères suivants :

- Nausées/vomissements
- Éruption cutanée
- Douleurs
- Signe du lacet positif
- Leucopénie
- Tout signe d'alerte

##### Dengue confirmée en laboratoire

(important en l'absence de signe de fuite plasmatique)

##### Signes d'alerte\*

- Douleur ou sensibilité à la palpation au niveau abdominal
- Vomissements persistants
- Accumulation liquidienne clinique
- Saignement au niveau des muqueuses
- Léthargie; anxiété
- Hépatomégalie >2 cm
- Élévation de l'hématocrite mesurée en laboratoire intervenant en même temps qu'une diminution rapide de la numération plaquettaire

\*nécessitant une observation étroite et une intervention médicale

#### Critères de la dengue sévère

##### 1. Fuite plasmatique sévère entraînant :

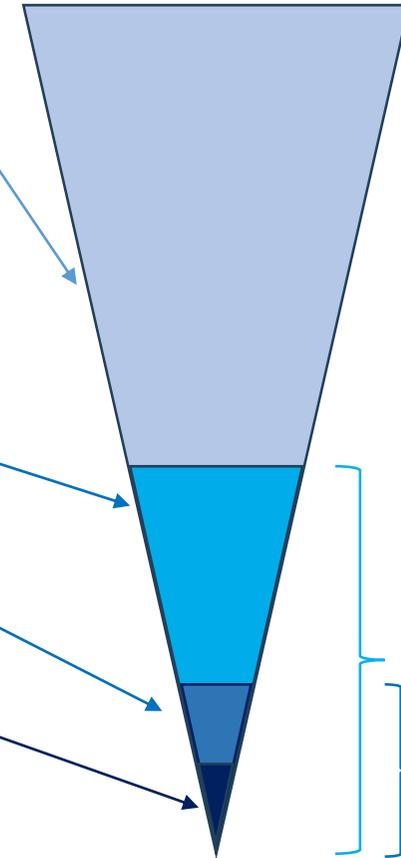
- État de choc (SCD)
- Accumulation liquidienne avec détresse respiratoire

##### 2. Saignements sévères

- Selon l'évaluation du clinicien

##### 3. Atteintes organiques sévères

- Taux d'AST ou d'ALT hépatiques ≥1000
- SNC : détérioration de l'état de conscience
- Cœur et autres organes



D.V.C.

Hospi.

D. sévère

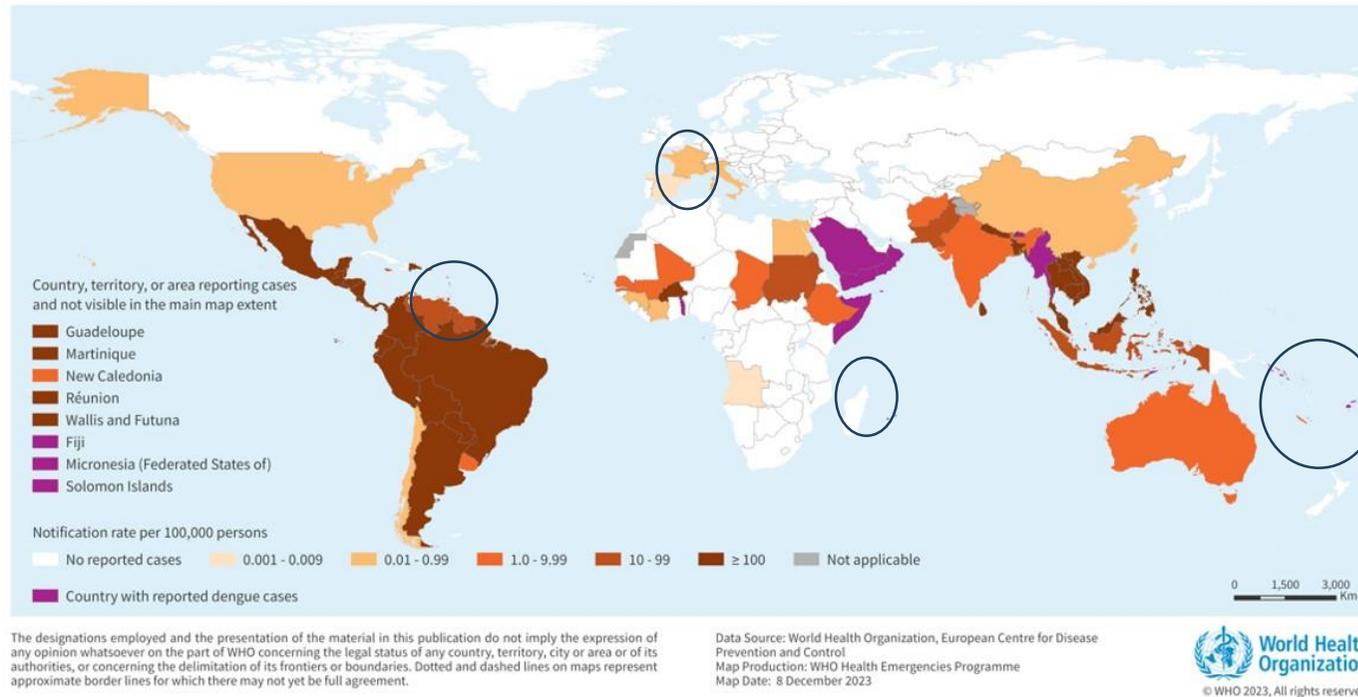
# L'épidémiologie générale



## Estimation OMS (modèle) :

- 3,9 Md de personnes exposées
- 390 M de cas / an
- dont 96 M de cas sympto.

# La dengue sur le territoire français



## Dengue endémique ou épidémique dans de nombreux DROM-COM

= Martinique, Guadeloupe, Guyane / Réunion, Mayotte / Nouvelle Calédonie, Polynésie

➤ Des profils épidémiologiques très différents d'un territoire à un autre, par :

- les sérotypes circulants
- l'âge moyen des cas
- le niveau de séroprévalence

➤ Ex.: Antilles : 93,5% chez les 18-70 ans en 2011, vs 73,1% en population en Guyane en 2017.

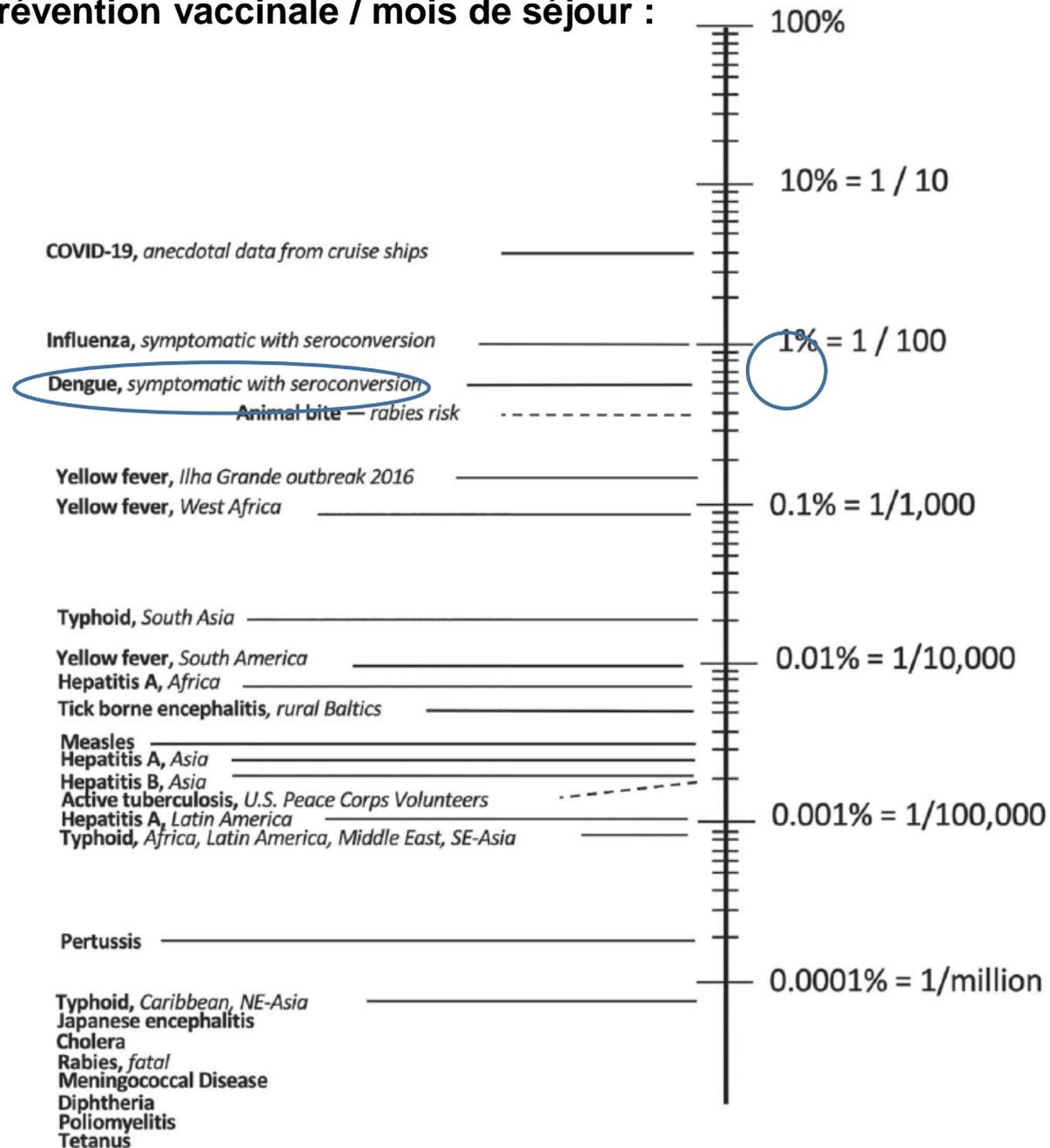
(données SPF)

# Le risque chez les voyageurs

Fréquence des maladies à prévention vaccinale / mois de séjour :

(fçqe / mois de séjour)

Une des maladies à prévention vaccinale les plus fréquentes



(Steffen JTM 2023)

# Le risque de dengue sévère chez les voyageurs

---

ORIGINAL RESEARCH

Annals of Internal Medicine

## Clinical Characteristics and Outcomes Among Travelers With Severe Dengue

### A GeoSentinel Analysis

Ralph Huits, MD, PhD; Kristina M. Angelo, DO; Bhawana Amatya, MD; Sapha Barkati, MD, MSc; Elizabeth D. Barnett, MD; Emmanuel Bottieau, MD, PhD; Hannah Emetulu, MPH; Loïc Epelboin, MD, PhD; Gilles Eperon, MD; Line Medebbb, PhD; Federico Gobbi, MD, PhD; Martin P. Grobusch, MD, PhD; Oula Itani, MD; Sabine Jordan, MD; Paul Kelly, MD; Karin Leder, MD, PhD; Marta Díaz-Menéndez, MD, PhD; Nobumasa Okumura, MD; Aisha Rizwan, MPH; Camilla Rothe, MD; Mauro Saio, MD; Jesse Waggoner, MD; Yukihiro Yoshimura, MD; Michael Libman, MD; Davidson H. Hamer, MD; and Eli Schwartz, MD

**Sur 5958 patients avec une dengue prouvée (déclarée dans le cadre du réseau Geosentinel):**

**- 95 dengues compliquées (2%)**

➤ **Sur 86 dengues compliquées (données complètes) :**

- **85 (99%) avec des signes d'alerte**
- **27 (31%) formes sévères**
- **21/84 (25%) avec une comorbidité**
- **78 (91%) hospitalisés**

**- 1 DC (lié à une comorbidité)**



Institut Pasteur

(Huits Ann Intern Med 2023)

# Les aspects économiques

---

## Important impact économique de la dengue

- **Coût global de santé = 8,9 Md USD / an (IC95% : 3,7-19,7 Md)**
- **Coûts élevés associés à la perte de productivité**
- **Coûts médicaux directs liés aux hospitalisations**
- **Les épidémies de dengue peuvent submerger un système de santé et perturber l'économie.**

# La réponse immune au virus de la dengue

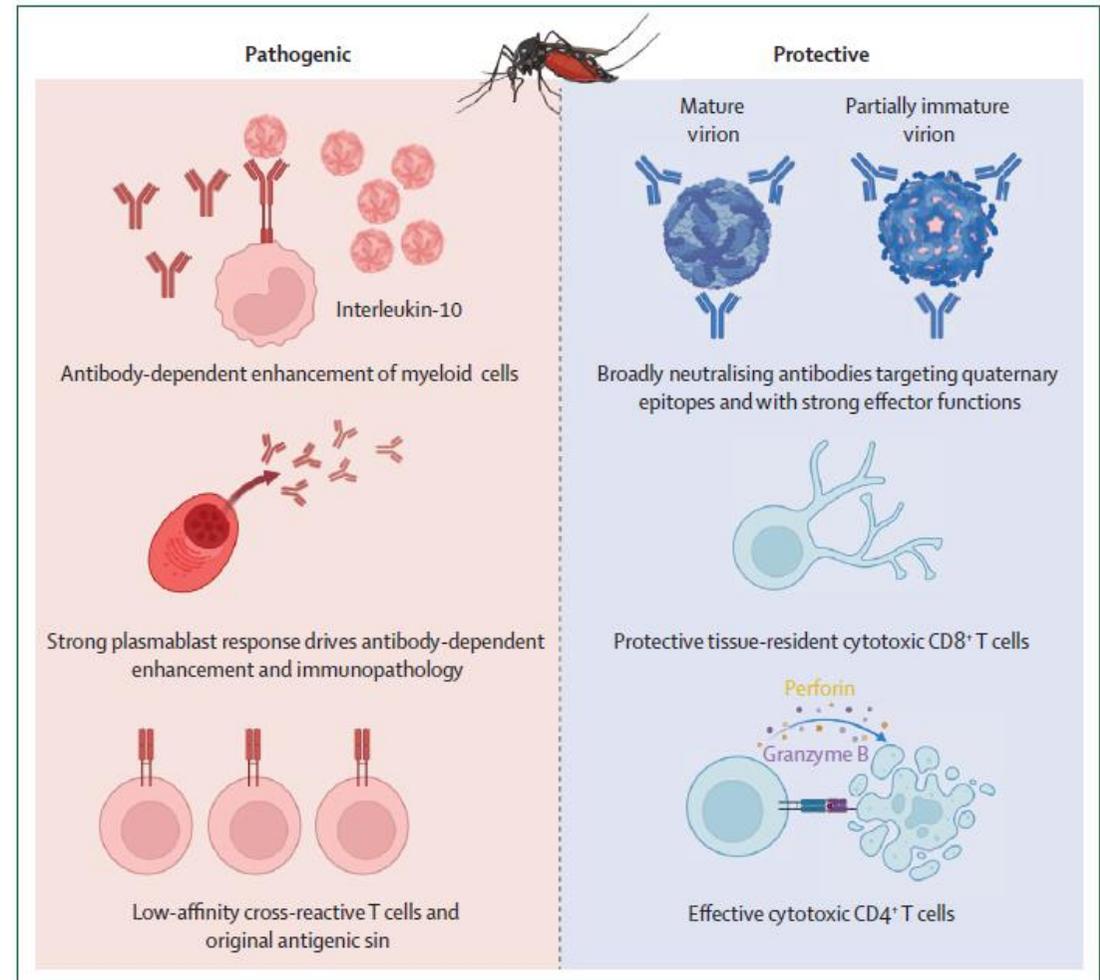
Réponse innée rapide en primo-infection, aboutissant à une production d'IFN gamma

Réponse protectrice forte sérotype-spécifique

- humorale et cellulaire
- Absence d'immunogénicité croisée entre les 4 sérotypes après une primo-infection

Réponse « pathogène » sur les autres sérotypes

- ADE = Antibody Dependant Enhancement
  - ❖ « Ac facilitant » la pénétration et la multiplication du DENV dans les cellules myéloïdes (DC, Mphages)
- Csq : risque de gravité supérieure lors d'un 2<sup>ème</sup> épisode de dengue



# Sommaire

---

1/ Tout ce que vous devez savoir sur la dengue

**2/ Quels prérequis pour un vaccin contre la dengue?**

~~3/ Les début de la vaccination contre la dengue~~

~~4/ Vaccin Qdenga® : efficacité et tolérance~~

~~5/ Vaccin Qdenga® : conclusions, points en suspens, recommandations en cours~~

# Les prérequis à une vaccination anti-dengue

---

**Difficultés initiales dans la mise au point d'un vaccin contre la dengue :**

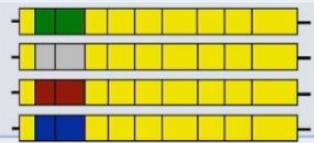
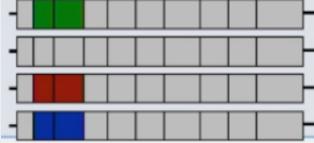
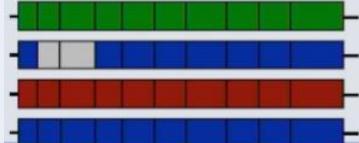
- **Absence de modèle animal**
- **Présence de ces Ac facilitants induits par une immunisation antérieure, avec risque d'augmenter le risque de formes graves à la 2<sup>ème</sup> infection**
- **Nécessité d'obtenir d'emblée un vaccin tétravalent, induisant une réponse protectrice équilibrée à la fois contre les 4 sérotypes.**



# Les candidats vaccins contre la dengue

Trois vaccins tétravalents développés à ce jour :

- Tous des vaccins vivants atténués, recombinants (chimériques)
- Différences tenant principalement à la base « vectrice »
- Protéine virale antigénique principale = GpE

	CYD-TDV (Dengvaxia®) (Sanofi)	TAK-003 (Qdenga®) (Takeda)	TV003 (NIH/Butantan/Merck)
Doses	3 doses (0, 6, 12 mois)	2 doses (0, 3 mois)	1 dose
Base			



# Sommaire

---

1/ Tout ce que vous devez savoir sur la dengue

2/ Quels prérequis pour un vaccin contre la dengue?

**3/ Les débuts de la vaccination contre la dengue**

4/ Vaccin Qdenga® : efficacité et tolérance

5/ Vaccin Qdenga® : conclusions, points en suspens, recommandations en cours

# Le vaccin Dengvaxia® : les premiers pas...

---

Une première étape : le Dengvaxia® (Sanofi), constitué d'une chimère fièvre jaune 17D – dengue

- Schéma à 3 doses (M0 M6 M12)

➤ Résultats préliminaires des essais de phase III menés en Asie et en Amérique latine :

- Efficacité sur les DVC (dengues virologiquement confirmées) symptomatiques de 56-60% dans les 2 ans chez les moins de 16 ans

➤ Réanalyse des études de phase III précédentes selon le statut sérologique initial :

- Efficacité chez les 9-16 ans séropositifs à J0 :

- 76% sur les DVC
- 79% sur les hospitalisations
- 84% sur les dengues sévères



- Protection contre les hospitalisations pour dengue et contre les dengues sévères pendant 5 ans après la vaccination initiale, chez les enfants initialement séropositifs au DENV.

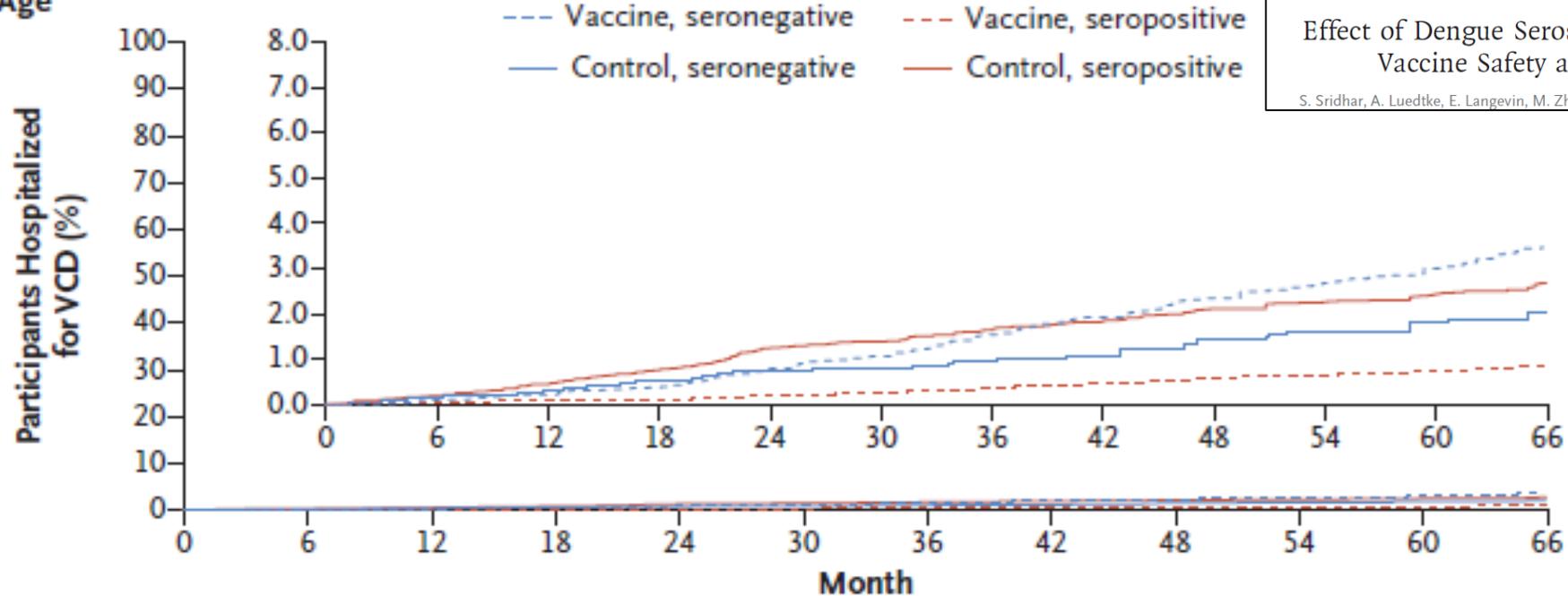
# Dengvaxia® : le surrisque chez les séronégatifs

ORIGINAL ARTICLE

Effect of Dengue Serostatus on Dengue Vaccine Safety and Efficacy

S. Sridhar, A. Luedtke, E. Langevin, M. Zhu, M. Bonaparte, T. Machabert,

2-16 Yr of Age



- Réanalyse des séro(+) vs séro(-) sur les 5 ans de suivi post-vaccinal :
  - Chez les 2-16 ans : incidence cumulée à 5 ans des hospitalisations pour DVC :
    - 3,06% (séronég vaccinés) > 1,87% (séronég non vaccinés) > 0,75% (séro(+) vaccinés)
  - Résultats similaires pour les DVC sévères
- Surrisque d'hospitalisation et de DVC sévère chez les enfants initialement séronégatifs.

# Le Dengvaxia® : la fin du parcours...

---

**Conséquence 1 : obtention d'une AMM européenne avec une indication vaccinale limitée aux personnes ayant un antécédent de dengue (sérologie dengue positive)**

- **facteur limitant+++**, d'autant plus qu'il s'avère compliqué de trouver un test de dépistage suffisamment sensible et spécifique...

**Conséquence 2 : arrêt de commercialisation à venir par Sanofi**



# Sommaire

---

1/ Tout ce que vous devez savoir sur la dengue

2/ Quels prérequis pour un vaccin contre la dengue?

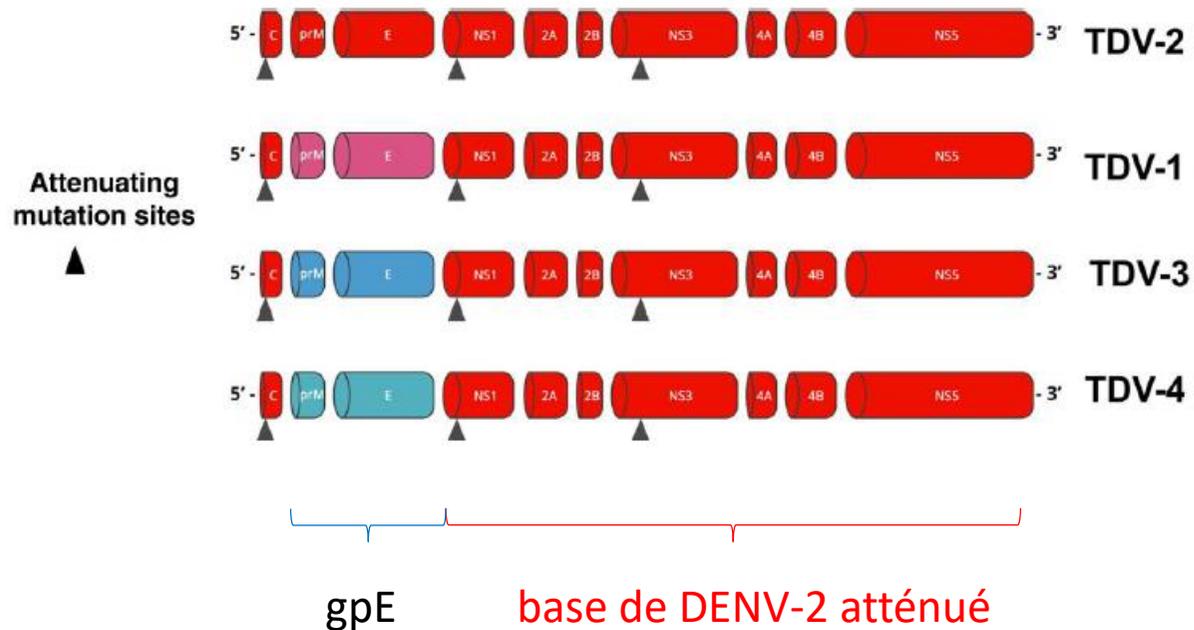
3/ Les débuts de la vaccination contre la dengue

**4/ Vaccin Qdenga® : efficacité et tolérance**

5/ Vaccin Qdenga® : conclusions, points en suspens, recommandations en cours

# Le Qdenga® : une nouvelle étape

Qdenga® = vaccin TAK-003 (Takeda) : vaccin vivant chimérique tétravalent :



➤ Schéma vaccinal : 2 doses à M0 et M3

# Qdenga®: une nouvelle AMM pour un vaccin contre la dengue

**Vaccin QDENGAR : obtention d'une AMM européenne le 8 décembre 2022**

**= indication « pour la prévention de la dengue chez des sujets à partir de l'âge de 4 ans., conformément aux recommandations officielles » (quelle que soit le statut sérologique initial)**



Medicines

Human regulatory ▾

Veterinary regulatory ▾

Committees ▾

News & events ▾

Partners & networks ▾

About us ▾

## Qdenga



*dengue tetravalent vaccine (live, attenuated)*



**AUTHORISED**

This medicine is authorised for use in the European Union.

⇒ Une place à prendre en zone d'endémie ? = oui, déjà en Indonésie ou au Brésil

⇒ une place à prendre chez les voyageurs ? peut-être (déjà en Belgique)

# Qdenga® : étude pivot d'efficacité

## Etude pivot de phase III vs placebo :

- Etude randomisée en double aveugle TAK-003 ou placebo 2:1
- Menée en Amérique latine (Brésil, Colombie, République dominicaine, Panama, Nicaragua) et en Asie (Philippines, Sri Lanka, Thaïlande).
- 20 099 participants randomisés
- Population : enfants et adolescents de 4 à 16 ans
  - 28% de séronégatifs à J0
- Critère de jugement principal : dengue virologiquement confirmée (DVC)
- Critères secondaires : hospitalisation pour dengue, dengue hémorragique, dengue sévère
- Stratification par statut sérologique, sérotype, année et âge.

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Efficacy of a Tetravalent Dengue Vaccine  
in Healthy Children and Adolescents

Shibadas Biswal, M.D., Humberto Reynales, M.D., Ph.D.,



Institut Pasteur

(Biswal NEJM 2019)

# Qdenga® : étude pivot d'efficacité

Etude pivot de phase III vs placebo menée en Amérique latine et en Asie :

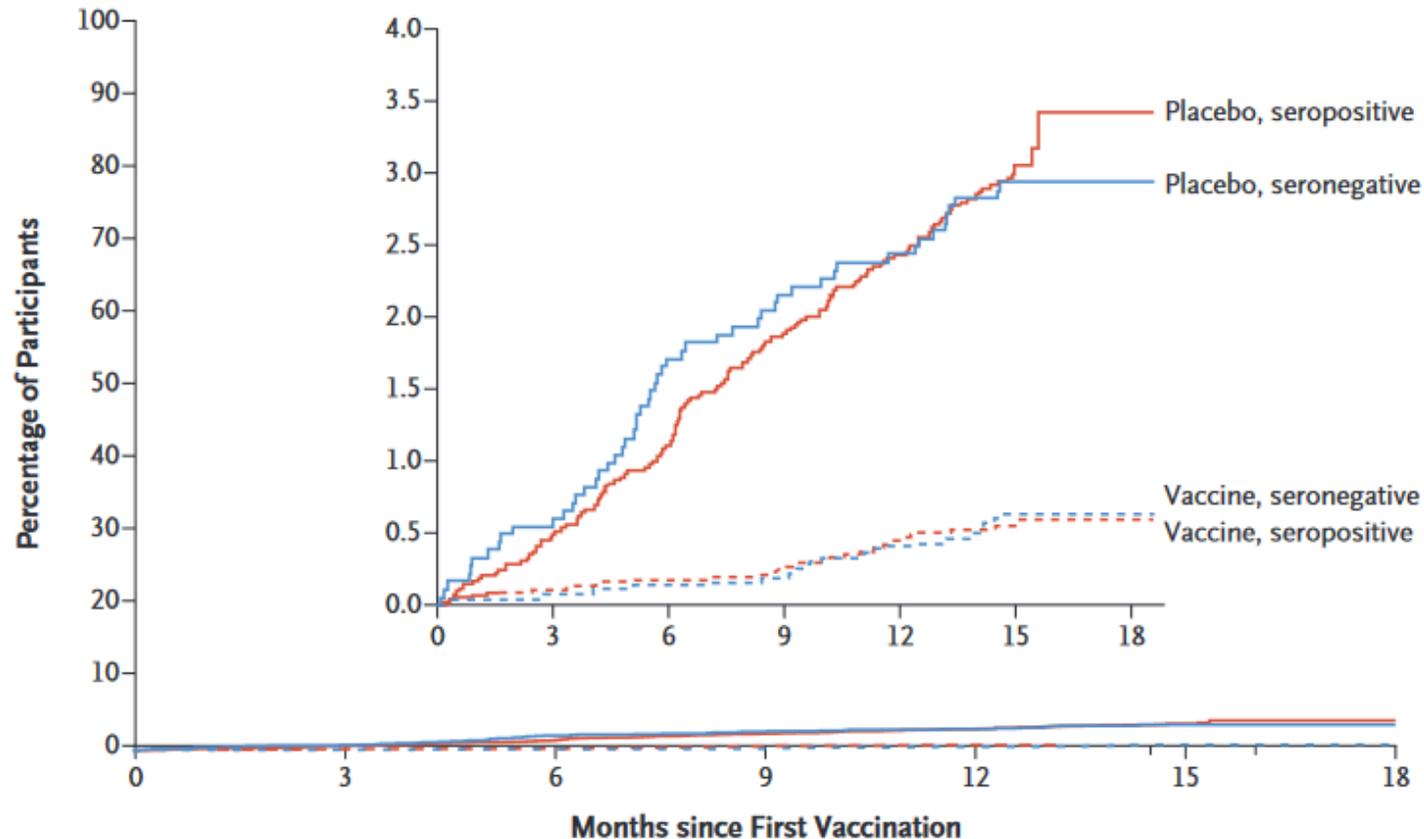
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Efficacy of a Tetravalent Dengue Vaccine in Healthy Children and Adolescents

Shibadas Biswal, M.D., Humberto Reynales, M.D., Ph.D.,

A Virologically Confirmed Dengue



➤ Efficacité globale sur les DVC : 80% à 15 mois, quel que soit l'âge, le statut sérologique initial



Institut Pasteur

(Biswal NEJM 2019)

# Qdenga® : étude pivot d'efficacité

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Efficacy of a Tetravalent Dengue Vaccine in Healthy Children and Adolescents

Shibadas Biswal, M.D., Humberto Reynales, M.D., Ph.D.,

End Point and Population	Incidence				Vaccine Efficacy (95% CI)
	Vaccine Group		Placebo Group		
	no./total no. (%) <sup>*</sup>	cases/100 person-yr	no./total no. (%) <sup>*</sup>	cases/100 person-yr	
<b>Primary end point: virologically confirmed dengue from 30 days after second dose to end of part 1 of trial</b>					
All participants in per-protocol population <sup>†</sup>	61/12,700 (0.5)	0.5	149/6316 (2.4)	2.6	80.2 (73.3 to 85.3)
<b>Virologically confirmed dengue from first dose to end of part 1 of trial</b>					
All participants in safety population <sup>‡</sup>	78/13,380 (0.6)	0.5	199/6687 (3.0)	2.5	80.9 (75.2 to 85.3)
<b>Cases contributing to primary end point (per-protocol population)</b>					
Virologically confirmed dengue					
Baseline serostatus <sup>§</sup>					
Seropositive	41/9165 (0.4)	0.5	110/4587 (2.4)	2.7	82.2 (74.5 to 87.6)
Seronegative	20/3531 (0.6)	0.6	39/1726 (2.3)	2.5	74.9 (57.0 to 85.4)
Dengue virus serotype					
DENV-1	16/12,700 (0.1)	0.1	30/6316 (0.5)	0.5	73.7 (51.7 to 85.7)
DENV-2	3/12,700 (<0.1)	<0.1	64/6316 (1.0)	1.1	97.7 (92.7 to 99.3)
DENV-3	39/12,700 (0.3)	0.3	51/6316 (0.8)	0.9	62.6 (43.3 to 75.4)
DENV-4	3/12,700 (<0.1)	<0.1	4/6316 (0.1)	<0.1	63.2 (-64.6 to 91.8)
Age group					
4–5 Yr	13/1619 (0.8)	0.9	23/801 (2.9)	3.2	72.8 (46.2 to 86.2)
6–11 Yr	34/7009 (0.5)	0.5	85/3491 (2.4)	2.7	80.7 (71.3 to 87.0)
12–16 Yr	14/4072 (0.3)	0.4	41/2024 (2.0)	2.2	83.3 (69.3 to 90.9)

- Efficacité meilleure chez les séro(+) vs les séro(-)
- Efficacité excellente pour le sérotype DENV-2, moindre pour les sérotypes DENV-3 et DENV-4



# Qdenga® : étude pivot d'efficacité

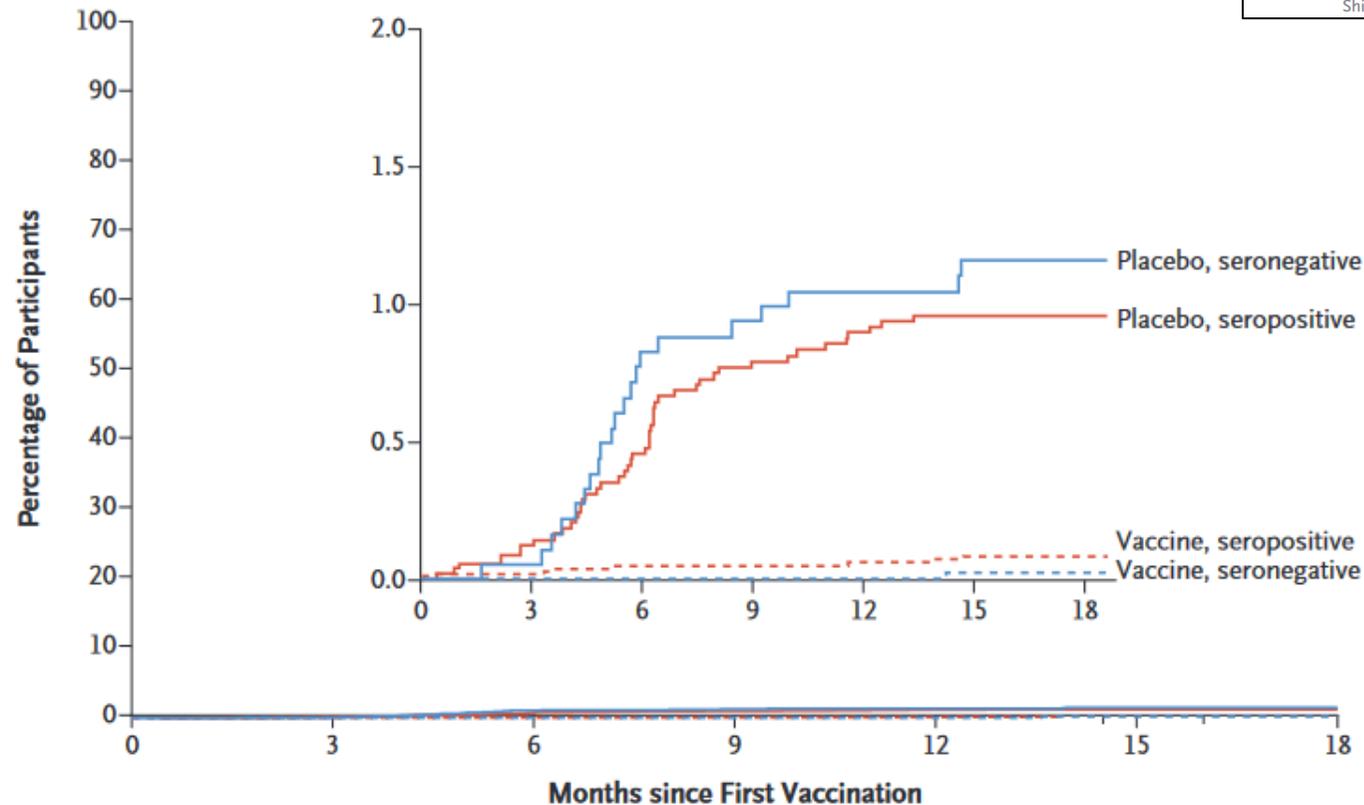
THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Efficacy of a Tetravalent Dengue Vaccine in Healthy Children and Adolescents

Shibadas Biswal, M.D., Humberto Reynales, M.D., Ph.D.,

## B Virologically Confirmed Dengue Leading to Hospitalization



➤ Efficacité globale sur les hospitalisations pour dengue : 95%

# Qdenga®: l'efficacité à 3 ans

## Suite de l'étude pivot : efficacité à 3 ans du vaccin TAK-003 :

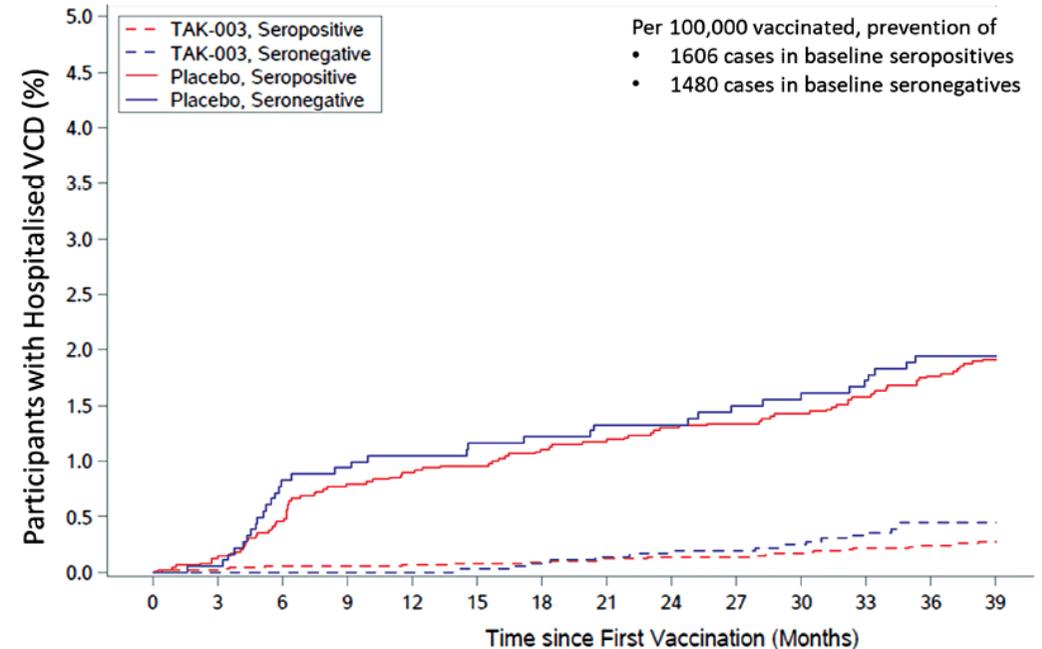
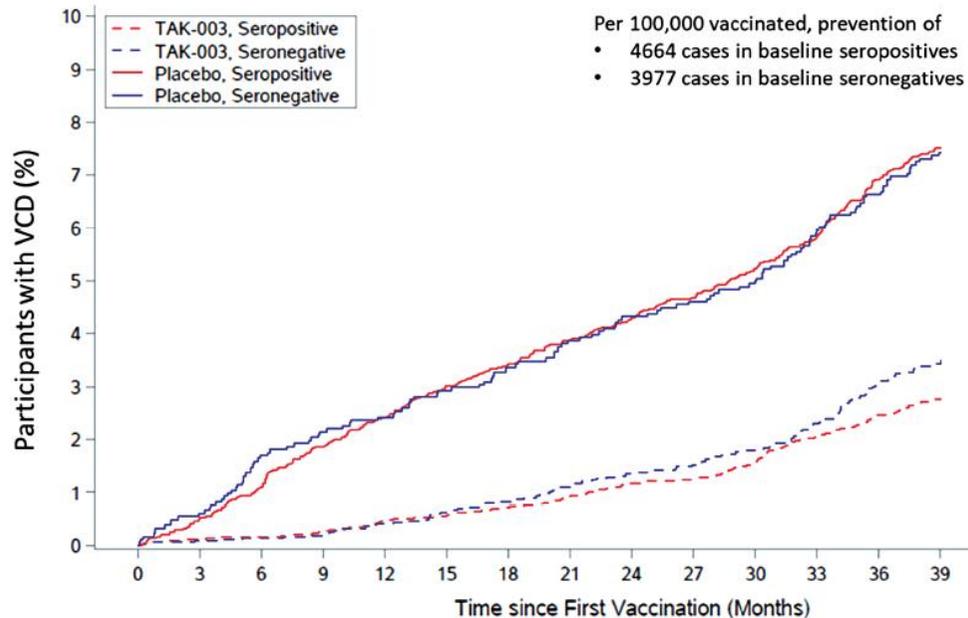
Clinical Infectious Diseases

MAJOR ARTICLE



### Three-year Efficacy and Safety of Takeda's Dengue Vaccine Candidate (TAK-003)

Luis Rivera,<sup>1</sup> Shibadas Biswal,<sup>2</sup> Xavier Saez-Llorens,<sup>3</sup> Humberto Reynales,<sup>4</sup> Eduardo López-Medina,<sup>5</sup> Charissa Borja-Tabora,<sup>6</sup> Lulu Bravo,<sup>7</sup>



➤ Efficacité cumulée à 3 ans = 60% sur les DVC / 83,6% sur les hospitalisations

➤ Chez les séronégatifs à J0 : 54% / 77%

➤ Chez les séropositifs à J0 : 65% / 86%

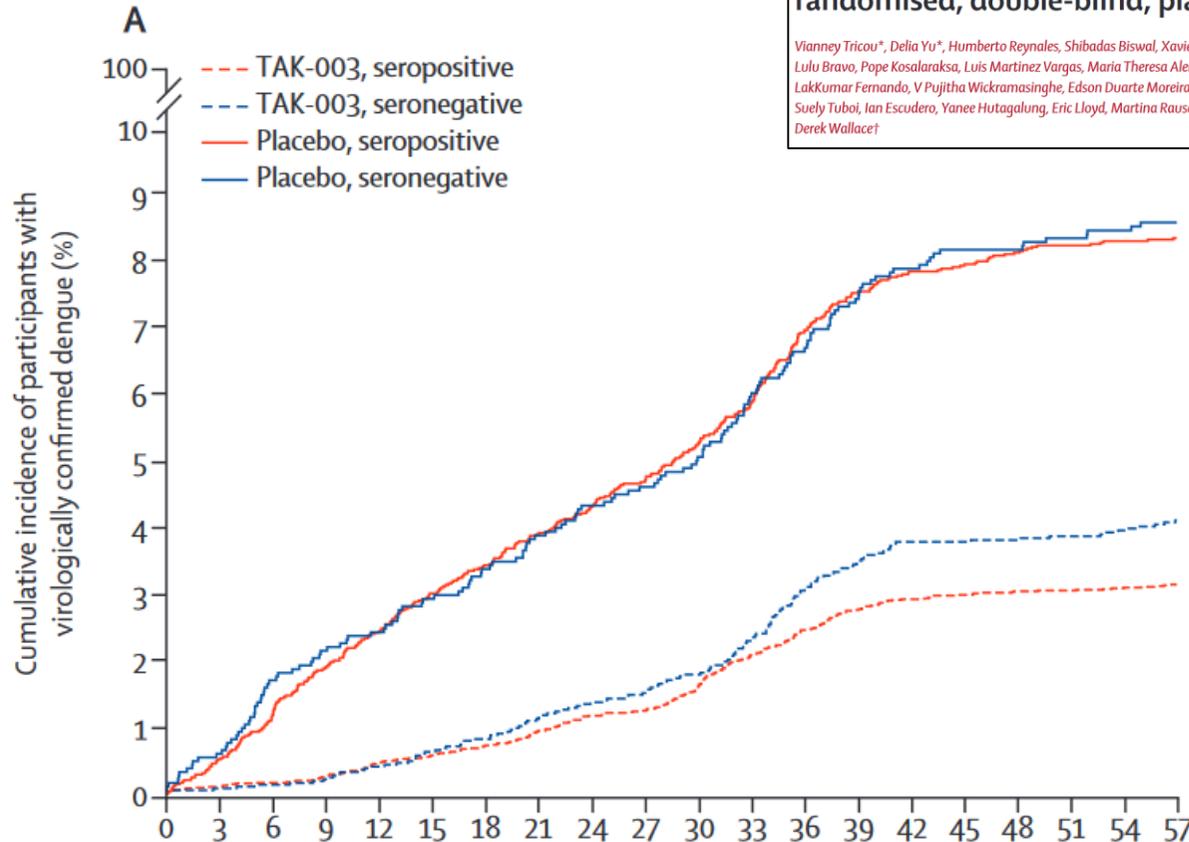
➤ Efficacité vaccinale la 3<sup>e</sup> année en baisse (44,7% sur les DVC, 70,8% sur les hospitalisations)

➤ Evaluation de l'intérêt d'un rappel A VENIR

(Rivera CID 2022)

# Qdenga®: l'efficacité à long terme

## Incidence cumulée des DVC :



	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57	
TAK-003, seropositive	9663																				
TAK-003, seronegative	3714																				
Placebo, seropositive	4854																				
Placebo, seronegative	1832																				

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

Vianney Tricou\*, Delia Yu\*, Humberto Reynales, Shibadas Biswal, Xavier Saez-Llorens, Chukiat Sirivichayakul, Pio Lopez, Charissa Borja-Tabora, Lulu Bravo, Pope Kosalaraksa, Luis Martinez Vargas, Maria Theresa Alera, Luis Rivera, Veerachai Watanaveeradej, Reynaldo Dietze, LakKumar Fernando, V Pujitha Wickramasinghe, Edson Duarte Moreira Jr, Asvini D Fernando, Dulanie Gunasekera, Kleber Luz, Ana Lucia Oliveira, Sueely Tuboi, Ian Escudero, Yanez Hutagalung, Eric Lloyd, Martina Rauscher, Olaf Zent, Nicolas Folschweiller, Inge LeFevre, Felix Espinoza†, Derek Wallace†



Lancet Glob Health 2024;  
12: e257-70  
See Comment page e179

➤ **Efficacité cumulée globale contre les DVC = 61%**

(Tricou Lancet GH 2024)

# Qdenga®: l'efficacité à long terme

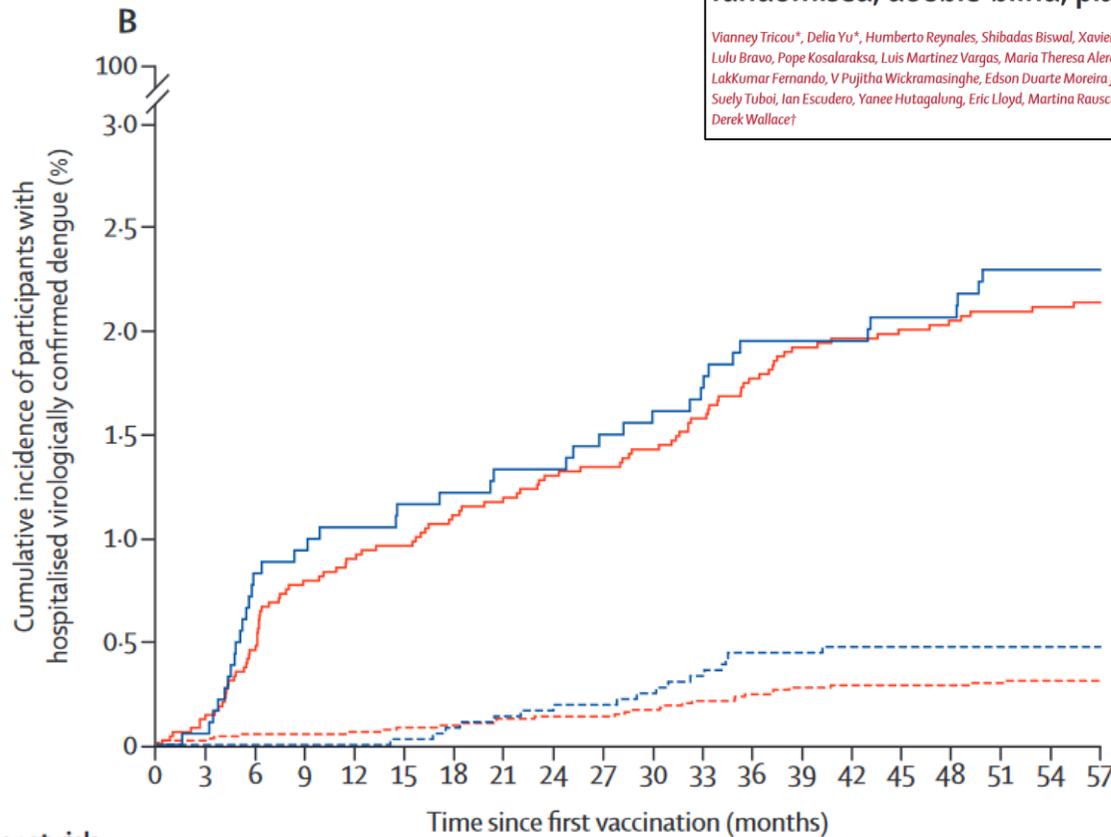
## Incidence cumulée des hospitalisations pour DVC :

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

Vianney Tricou\*, Delia Yu\*, Humberto Reynales, Shibadas Biswal, Xavier Saez-Llorens, Chukiat Sirivichayakul, Pio Lopez, Charissa Borja-Tabora, Lulu Bravo, Pope Kosalaraksa, Luis Martinez Vargas, Maria Theresa Alera, Luis Rivera, Veerachai Watanaveeradej, Reynaldo Dietze, LakKumar Fernando, V Pujitha Wickramasinghe, Edson Duarte Moreira Jr, Asvini D Fernando, Dulanie Gunasekera, Kleber Luz, Ana Lucia Oliveira, Sueely Tuboi, Ian Escudero, Yane Hutagalung, Eric Lloyd, Martina Rauscher, Olaf Zent, Nicolas Folschweiller, Inge LeFevre, Felix Espinoza†, Derek Wallace†



Lancet Glob Health 2024;  
12: e257-70  
See Comment page e179



	Number at risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57	
TAK-003, seropositive	9663		9442	9395	9358		9244		9143		8479											
TAK-003, seronegative	3714		3634	3616	3598		3539		3475		3057											
Placebo, seropositive	4854		4703	4678	4652		4574		4498		4168											
Placebo, seronegative	1832		1774	1761	1753		1733		1692		1507											

➤ Efficacité cumulée globale contre les hospitalisations pour DVC = 84,1%

(Tricou Lancet GH 2024)

# Qdenga®: analyse des sous-groupes

## Efficacité sur les DVC :

### A Virologically confirmed dengue

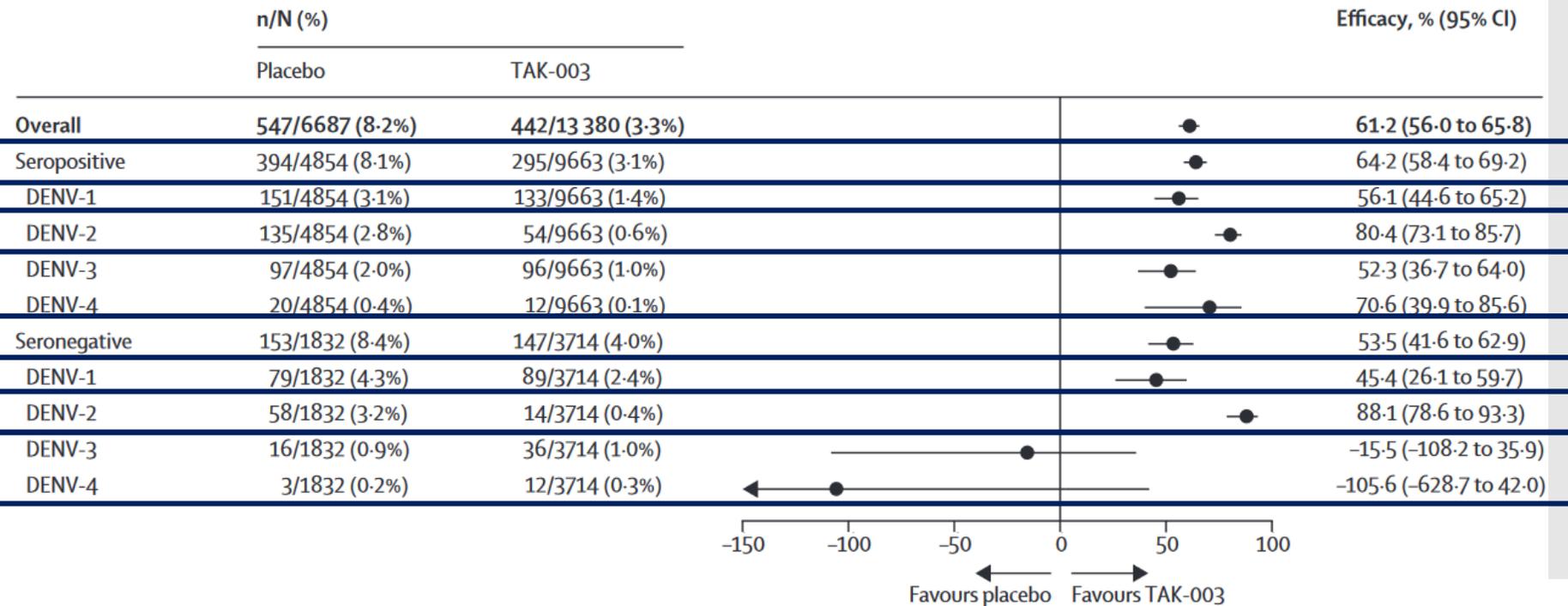


Figure 2: Efficacy of TAK-003 in preventing virologically confirmed dengue (A) and hospitalised virologically confirmed dengue, dengue haemorrhagic fever, and DCAC-defined severe dengue (B)

- Meilleure efficacité chez les séropositifs
- Meilleure efficacité pour DENV-2
- Efficacité « négative » pour DENV-3 et DENV-4 chez les séronégatifs mais non significative

# Qdenga®: analyse des sous-groupes

## Efficacité sur les hospitalisations pour dengue :

### B Hospitalised virologically confirmed dengue

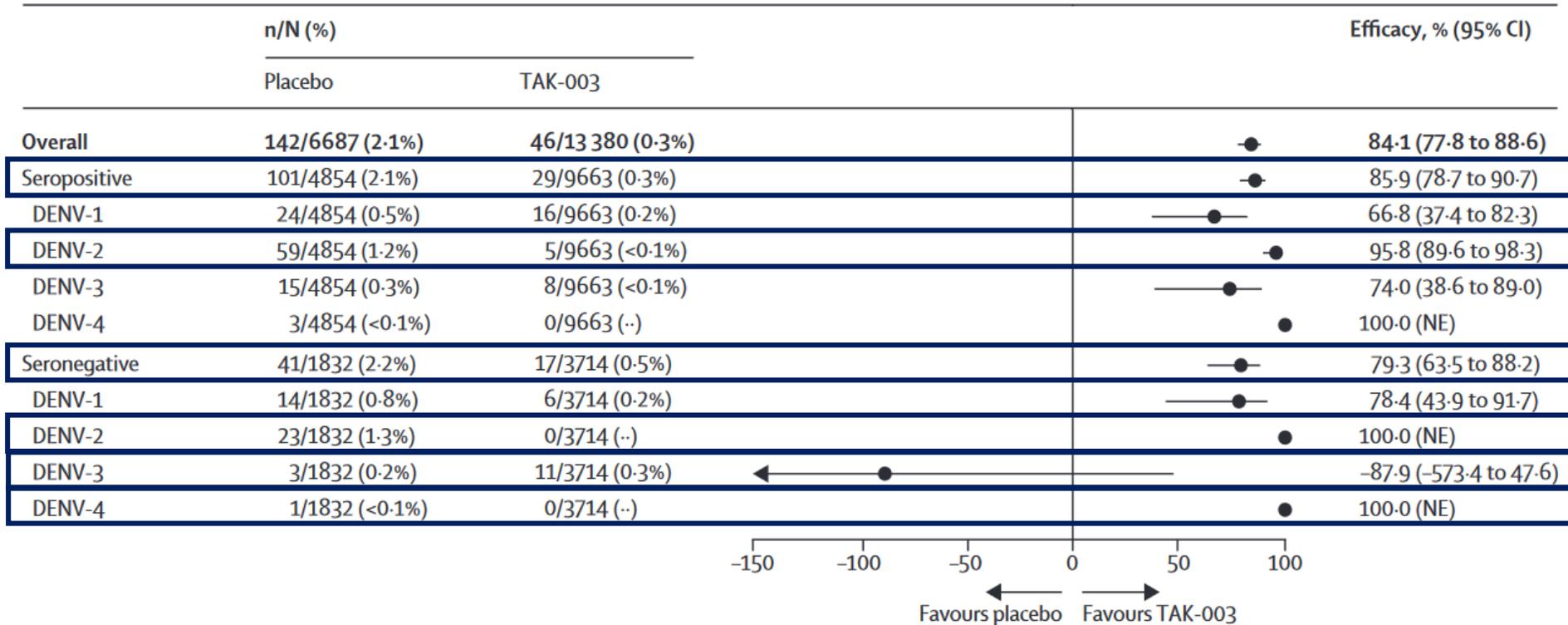


Figure 2: Efficacy of TAK-003 in preventing virologically confirmed dengue (A) and hospitalised virologically confirmed dengue, dengue haemorrhagic fever, and DCAC-defined severe dengue (B)

- Meilleure efficacité chez les séropositifs
- Meilleure efficacité pour DENV-2 chez les séropositifs
- Non significatif pour DENV-3 chez les séronégatifs
- Effectifs trop faibles pour DENV-2 et DENV-4 chez les séronégatifs

# Qdenga®: analyse des sous-groupes

## Efficacité sur les formes hémorragiques / sévères:

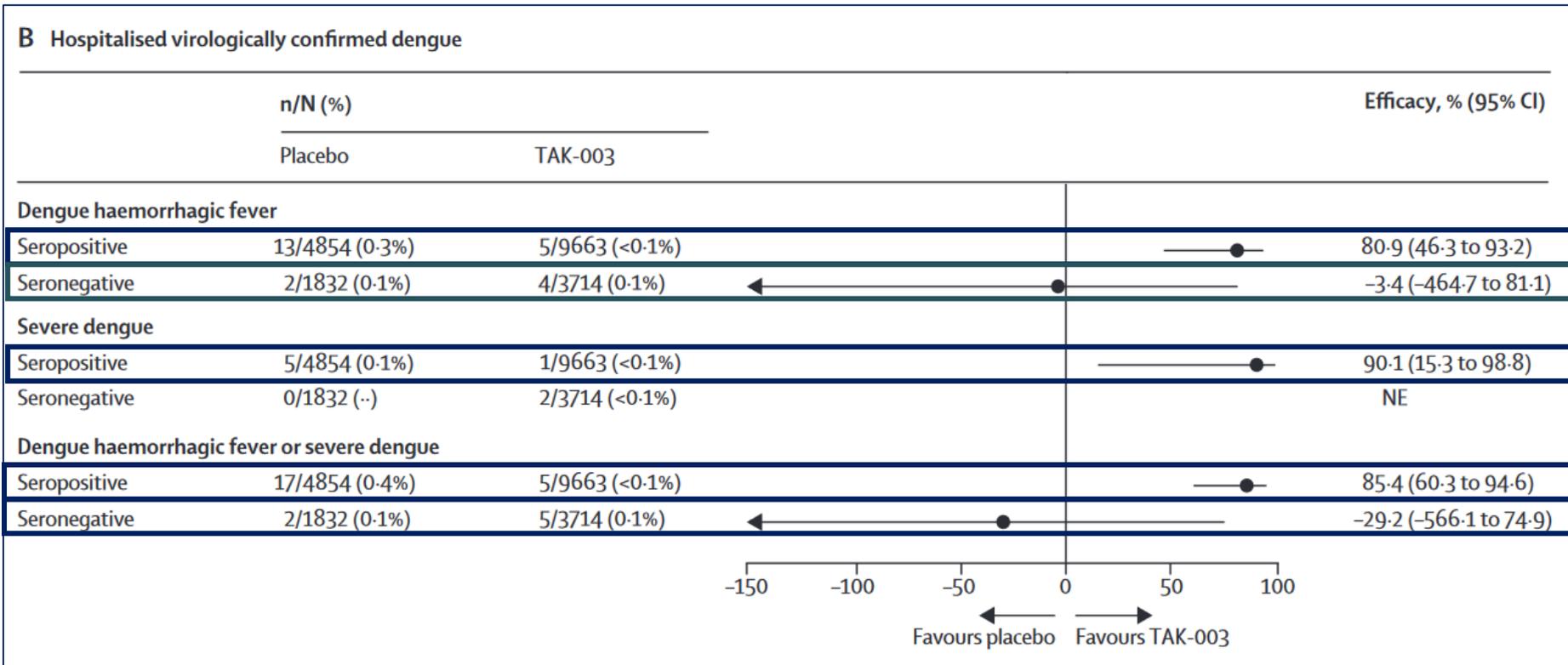


Figure 2: Efficacy of TAK-003 in preventing virologically confirmed dengue (A) and hospitalised virologically confirmed dengue, dengue haemorrhagic fever, and DCAC-defined severe dengue (B)

- Efficacité chez les séropositifs
- Efficacité « négative » chez les séronégatifs mais non significative

# Qdenga®: les données chez les adultes

Pas de données d'efficacité chez les adultes > 17 ans, uniquement des données d'immunogénéicité.

Etude de phase II randomisée TAK-003 (M0 M3) vs placebo, chez 146 personnes de 1,5 à 45 ans, stratifié en 4 groupes d'âge (1,5-5, 6-11, 12-20, 21-45)

➤ Evaluation des Ac neutralisants contre chaque sérotype à M36

➤ Résultats de séroprotection à M36 :

➤ DENV-1 = 97,3%

➤ DENV-2 = 98,7%

➤ DENV-3 = 88%

➤ DENV-4 = 56%, avec variation selon le statut sérologique :

➤ 89,5% chez les séro(+) à J0

➤ 21,6% chez les séro(-) à J0

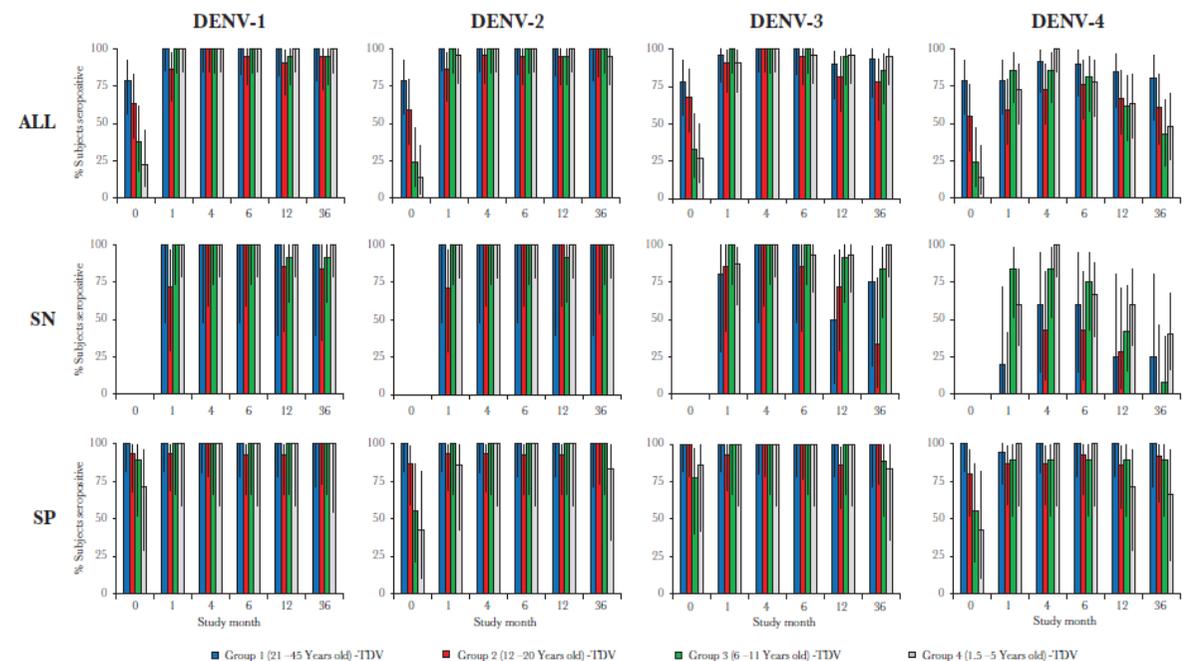


Figure 3. Serotype-specific seropositivity rates in all participants, baseline seronegative (SN) participants, and baseline seropositive (SP) participants (per protocol set).

# Qdenga®: les données de co-administration

**Co-administration possible chez les 18-60 ans avec le vaccin contre l'hépatite A, quelle que soit la modalité (*Tricou Vaccine 2023*).**

- À J90 : 98,7% de séroconversion VHA dans le groupe co-admin vs 97,1% dans le groupe VHA
- Tolérance équivalente

**Co-administration possible chez les 18-60 ans avec le vaccin contre la fièvre jaune, quel que soit la modalité (*Tricou PlosNTD 2023*).**

- Tolérance : RAS

- Immunogénicité : Table 2. Non-inferiority comparisons (YF PPS and PPS).

	Group 1 YF-17D+P/TAK-003/TAK-003	Group 2 [TAK-003+P/TAK-003/YF-17D	Group 3 TAK-003+YF-17D/TAK-003/P	Non-inferiority test
<b>Primary endpoint</b>				
Yellow fever seroprotection rate (SR), Month 1	n = 211 99.5 (97.4, 100.0)	-	n = 229 99.1 (96.9, 99.9)	Difference in SR: 0.40 (-1.85, 2.69)
<b>Secondary endpoints</b>				
Yellow fever GMTs, Month 1	n = 211 4246 (3527, 5112)	-	n = 229 4322 (3653, 5114)	GMT ratio 1.00 (0.77, 1.26)
DENV GMTs, Month 4		n = 198	n = 177	
DENV-1	-	297 (240, 368)	183 (146, 229)	GMT ratio: 1.6 (1.19, 2.22)
DENV-2	-	2616 (2133, 3208)	1948, (1640, 2313)	GMT ratio: 1.3 (1.03, 1.75)
DENV-3	-	131 (111, 156)	105 (88, 124)	GMT ratio: 1.3 (0.99, 1.61)
DENV-4	-	112 (95, 132)	98 (81, 117)	GMT ratio: 1.1 (0.89, 1.46)



# Qdenga®: les données de tolérance

## Tolérance du TAK-003 :

AE	TAK-003 (n = 3830 <sup>a</sup> )	Placebo (n = 1725 <sup>a</sup> )
<b>Solicited local AEs within 7 days after dose</b>		
After 1st vaccination		
Any solicited local AE	1290/3747 (34.4)	327/1690 (19.3)
Pain	1220/3747 (32.6)	324/1690 (19.2)
Erythema	218/3729 (5.8)	3/1680 (0.2)
Swelling	98/3723 (2.6)	8/1680 (0.5)
After 2nd vaccination		
Any solicited local AE	1056/3654 (28.9)	222/1647 (13.5)
Pain	1000/3652 (27.4)	220/1646 (13.4)
Erythema	157/3642 (4.3)	2/1642 (0.1)
Swelling	59/3637 (1.6)	3/1638 (0.2)
After any vaccination		
Any solicited local AE	1642/3782 (43.4)	437/1703 (25.7)
Pain	1581/3782 (41.8)	432/1703 (25.4)
Erythema	268/3781 (7.1)	5/1702 (0.3)
Swelling	130/3780 (3.4)	11/1702 (0.6)
After any vaccination		
Any solicited systemic AEs, excluding fever	1655/3782 (43.8)	632/1702 (37.1)
Headache	1176/3476 (33.8)	465/1545 (30.1)
Myalgia	973/3476 (28.0)	316/1545 (20.5)
Malaise	795/3475 (22.9)	300/1451 (20.7)
Asthenia	684/3476 (19.7)	254/1451 (17.5)
Irritability/fussiness <sup>b</sup>	43/348 (12.4)	17/178 (9.6)
Drowsiness <sup>b</sup>	46/348 (13.2)	22/178 (12.4)
Loss of appetite <sup>b</sup>	59/348 (17.0)	22/178 (12.4)
Fever (≥38°C)	331/3704 (8.9)	175/1667 (10.5)

Clinical Infectious Diseases

MAJOR ARTICLE

IDSIA  
Infectious Diseases Society of America

hivma  
hiv medicine association

OXFORD

## Clinical Safety Experience of TAK-003 for Dengue Fever: A New Tetravalent Live Attenuated Vaccine Candidate

Sanjay S. Patel,<sup>1</sup> Martina Rauscher,<sup>1</sup> Maria Kudela,<sup>2,a</sup> and Hang Pang<sup>2</sup>

➤ Pas de différence en terme d'EIG

(Patel CID 2023)

# Sommaire

---

1/ Tout ce que vous devez savoir sur la dengue

2/ Quels prérequis pour un vaccin contre la dengue?

3/ Les débuts de la vaccination contre la dengue

4/ Vaccin Qdenga® : efficacité et tolérance

**5/ Vaccin Qdenga® : conclusions, points en suspens, recommandations en cours**

# Qdenga : conclusions, points en suspens

---

- **Un vaccin intéressant en prévention de la dengue**
  - **Surtout en prévention des hospitalisations pour DVC**
- **Une efficacité variable selon le statut sérologique initiale et les sérotypes**
  - **Plus efficace chez les personnes séro(+) et pour le sérotype 2**
- **Des limites :**
  - **Pas d'efficacité prouvée pour prévenir les formes sévères chez les séro(-)**
  - **Pas d'efficacité prouvée, voire possible signal de sécurité pour DENV-3 et DENV-4 chez les séro(-), mais manque de puissance.**
- **Des données d'efficacité (effectiveness) absentes chez l'adulte, uniquement d'immunogénicité**
- **Une question en suspens : intérêt d'un éventuel rappel pour pallier la diminution d'efficacité avec le temps à partir de la 3<sup>e</sup> année?**

# Qdenga® : quelles recommandations?

---

**En Europe, AMM européenne depuis 2022**

- **Belgique : recommandation chez les voyageurs de plus de 4 ans ayant un ATCD de dengue et se rendant dans une zone endémique pour la dengue, sous réserve que les 2 doses M0 M3 aient pu être faites avant le départ**
- **Recommandation similaire pour d'autres pays européens : Allemagne, RU, Suisse**
- **En France : recommandation de la HAS à venir.**

**Hors Europe :**

- **Pas de validation FDA aux USA**
- **Brésil = expérience en période épidémique (avec co-circulation des 4 sérotypes, ce qui devrait permettre de répondre aux derniers questionnements sur DENV-3 et DENV-4)...?**



**Merci de votre attention**

