



Leçons et enjeux de la vaccination dengue

Liem Binh Luong Nguyen
Hôpital Cochin Port-Royal, Paris



Déclaration de liens d'intérêt avec les industriels de santé
en rapport avec le thème de la présentation (loi du 04/03/2002) :

L'orateur ne
souhaite
pas répondre

☐

- **Intervenant** : Liem Binh Luong
- **Titre** : Leçons et enjeux de la vaccination dengue

- Consultant ou membre d'un conseil scientifique
- Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents
- Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement
ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations
- Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique

☐

OUI



NON

☐

OUI



NON

☐

OUI



NON

☐

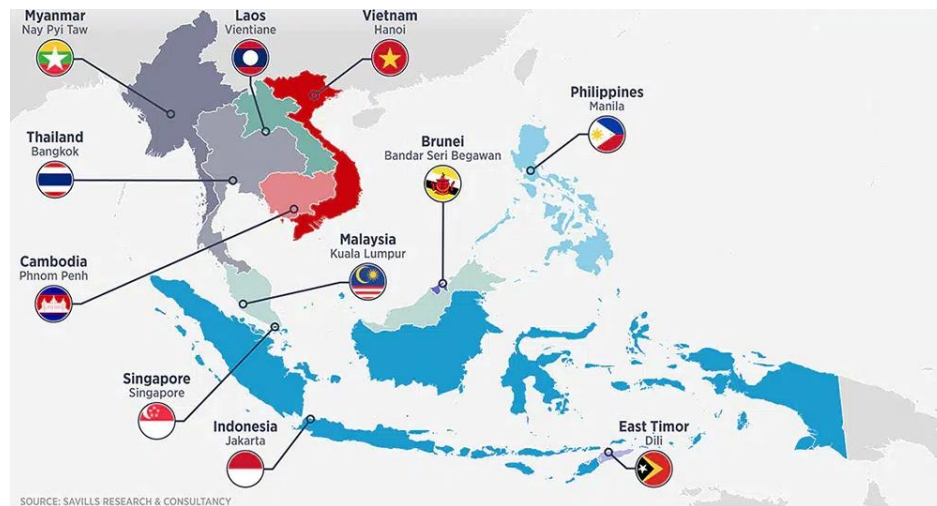
OUI



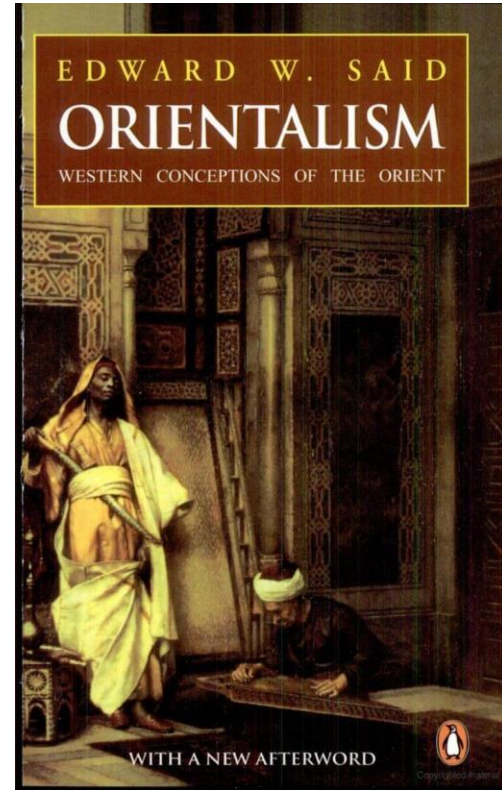
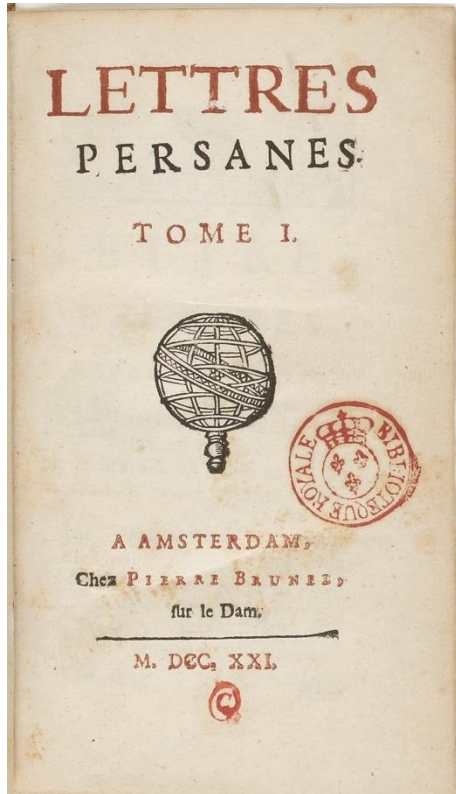
NON

Introduction

- ❖ 11 pays
- ❖ Archipelisée
- ❖ 675 millions d'habitants
- ❖ 121 millions de touristes
- ❖ Climat tropical
- ❖ Région parmi la plus touchée par le changement climatique



Introduction



Plan de la présentation

- ❖ Les enjeux de la vaccination dengue
- ❖ L'implémentation du vaccin Dengvaxia[®] aux Philippines
- ❖ Les perspectives du vaccin Qdenga[®]
- ❖ Conclusions

Les 5 caractéristiques du vaccin

- ❖ Médicament
- ❖ Immuno-modulateur
- ❖ Prophylactique
- ❖ Longue durée d'action
- ❖ En population

Les 5 caractéristiques du vaccin

- ❖ Médicament → Développement clinique et circuit réglementaire
- ❖ Immuno-modulateur
- ❖ Prophylactique
- ❖ Longue durée d'action
- ❖ En population

Les 5 caractéristiques du vaccin

- ❖ Médicament → Développement clinique et circuit réglementaire
- ❖ Immuno-modulateur → Effet dépend du système immunitaire de la personne
- ❖ Prophylactique
- ❖ Longue durée d'action
- ❖ En population

Les 5 caractéristiques du vaccin

- ❖ Médicament → Développement clinique et circuit réglementaire
- ❖ Immuno-modulateur → Effet dépend du système immunitaire de la personne
- ❖ Prophylactique → Risque immédiat vs bénéfice (+/-) probable
- ❖ Longue durée d'action
- ❖ En population

Les 5 caractéristiques du vaccin

- ❖ **Médicament** → Développement clinique et circuit réglementaire
- ❖ **Immuno-modulateur** → Effet dépend du système immunitaire de la personne
- ❖ **Prophylactique** → Risque immédiat vs bénéfice (+/-) probable
- ❖ **Longue durée d'action** → Surveillance à long terme sur l'efficacité et les effets secondaires, nécessité de rappel ?
- ❖ **En population**

Les 5 caractéristiques du vaccin

- ❖ **Médicament** → Développement clinique et circuit réglementaire
- ❖ **Immuno-modulateur** → Effet dépend du système immunitaire de la personne
- ❖ **Prophylactique** → Risque immédiat vs bénéfice (+/-) probable
- ❖ **Longue durée d'action** → Surveillance à long terme sur l'efficacité et les effets secondaires, nécessité de rappel ?
- ❖ **En population** → Outil de santé publique, modifie l'épidémiologie, nécessite des campagnes de vaccination et mobilisation des autorités de santé publique

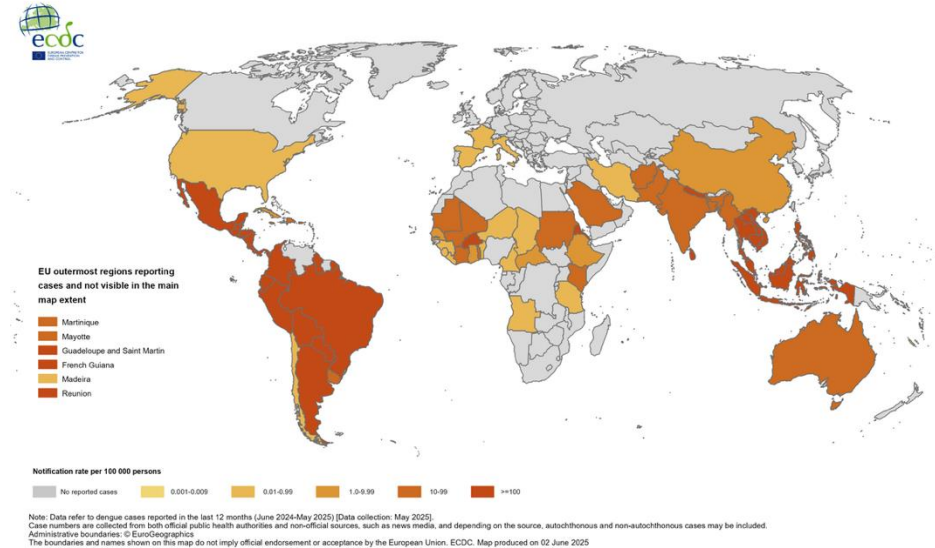
Epidémiologie de la dengue en Asie du Sud Est (ASE)

❖ Maladie vectorielle transmise par *Aedes*

❖ La plus fréquente des arboviroses

- 3,5 milliard d'habitants
- 1,3 milliard de personnes exposées
- > 7 millions de cas
- > 40 000 décès déclarés

❖ Epidémiologie changeante



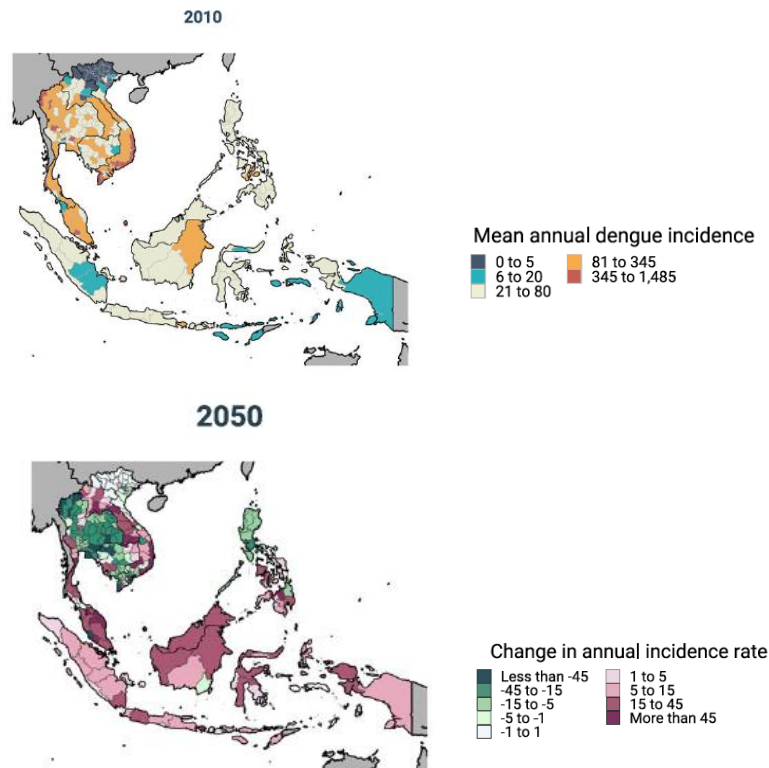
Une maladie émergente

- ❖ Réchauffement climatique
- ❖ Développement urbain (déforestation)
- ❖ Développement économique
- ❖ Variation sérotypique

Projecting the future incidence and burden of dengue in Southeast Asia

Received: 10 June 2022

Felipe J. Colón-González^{1,2,3,4,5}, Rory Gibb^{1,2}, Kamran Khan^{6,7}



Une maladie émergente

- ❖ Réchauffement climatique
- ❖ Développement urbain (déforestation)
- ❖ Développement économique
- ❖ Variation sérotypique



Une maladie émergente

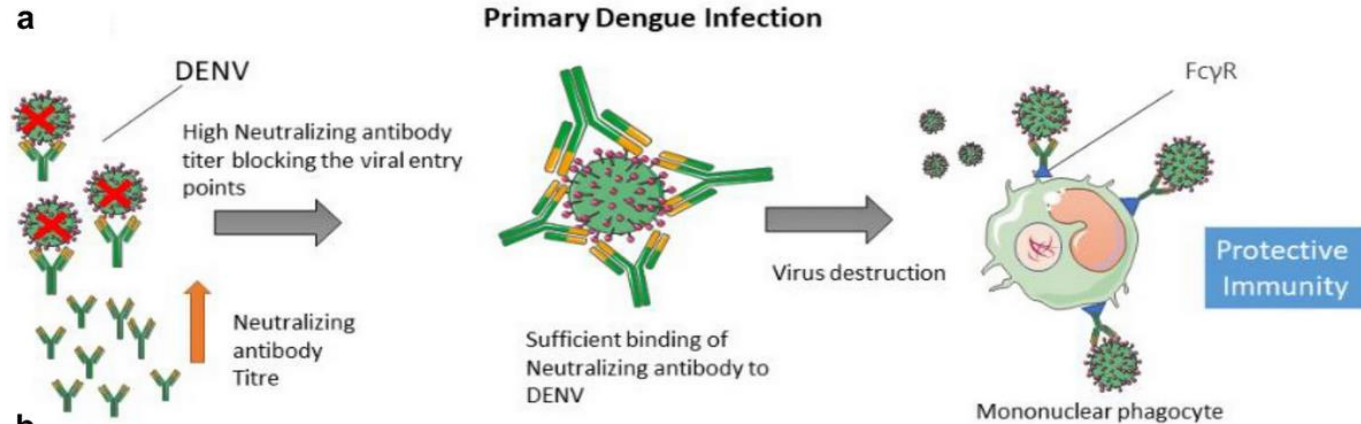
- ❖ Réchauffement climatique
- ❖ Développement urbain (déforestation)
- ❖ Développement économique
- ❖ Variation sérotypique



Les défis de la mise au point d'un vaccin dengue

❖ Le défi de l'immunogénicité

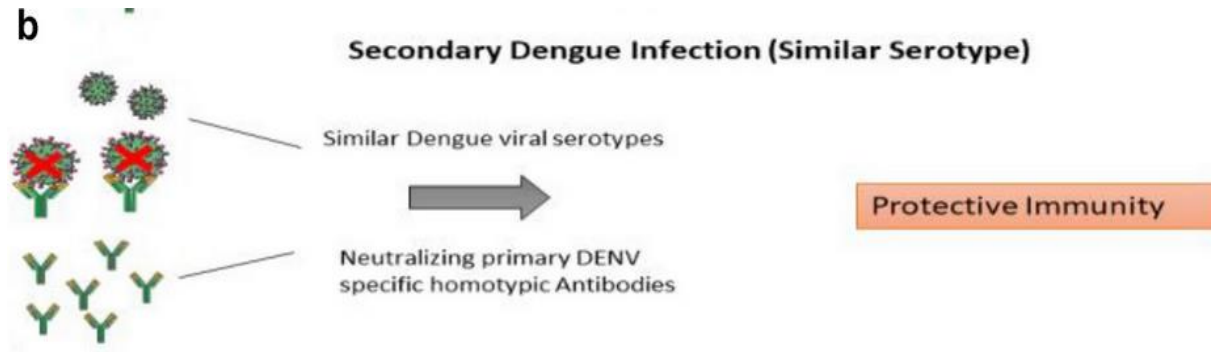
- Efficace sur les 4 sérotypes
- Eviter les anticorps facilitants



Les défis de la mise au point d'un vaccin dengue

❖ Le défi de l'immunogénicité

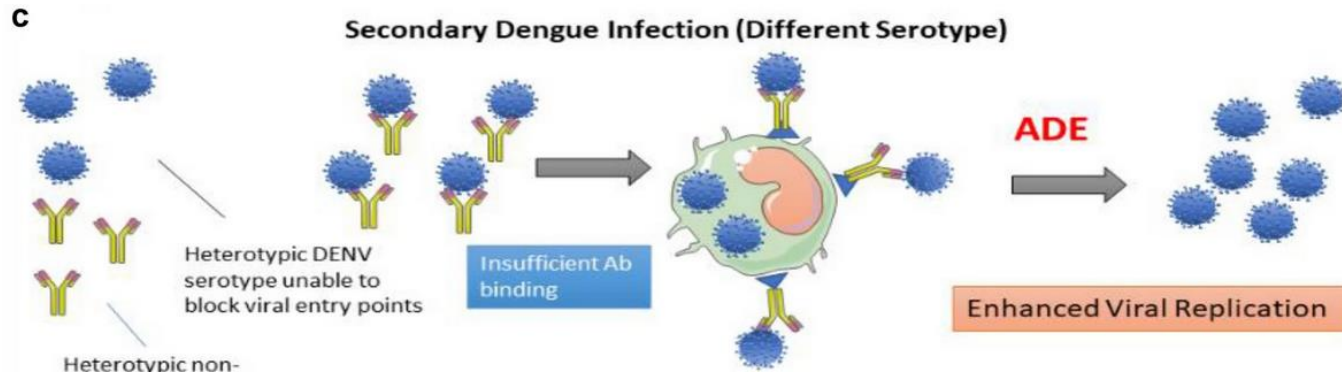
- Efficace sur les 4 sérotypes
- Eviter les anticorps facilitants



Les défis de la mise au point d'un vaccin dengue

❖ Le défi de l'immunogénicité

- Efficace sur les 4 sérotypes
- Eviter les anticorps facilitants



Les défis de la mise au point d'un vaccin dengue

❖ Le défi de l'immunogénicité

- Efficace sur les 4 sérotypes
- Eviter les anticorps facilitants

❖ Le défi de la mesure de l'efficacité

- Immunité populationnelle complexe
- Pas de tests spécifiques pour les sérotypes
- Pas de corrélat de protection
- Différentes définitions de la sévérité

Les défis de la mise au point d'un vaccin dengue

❖ Le défi de l'immunogénicité

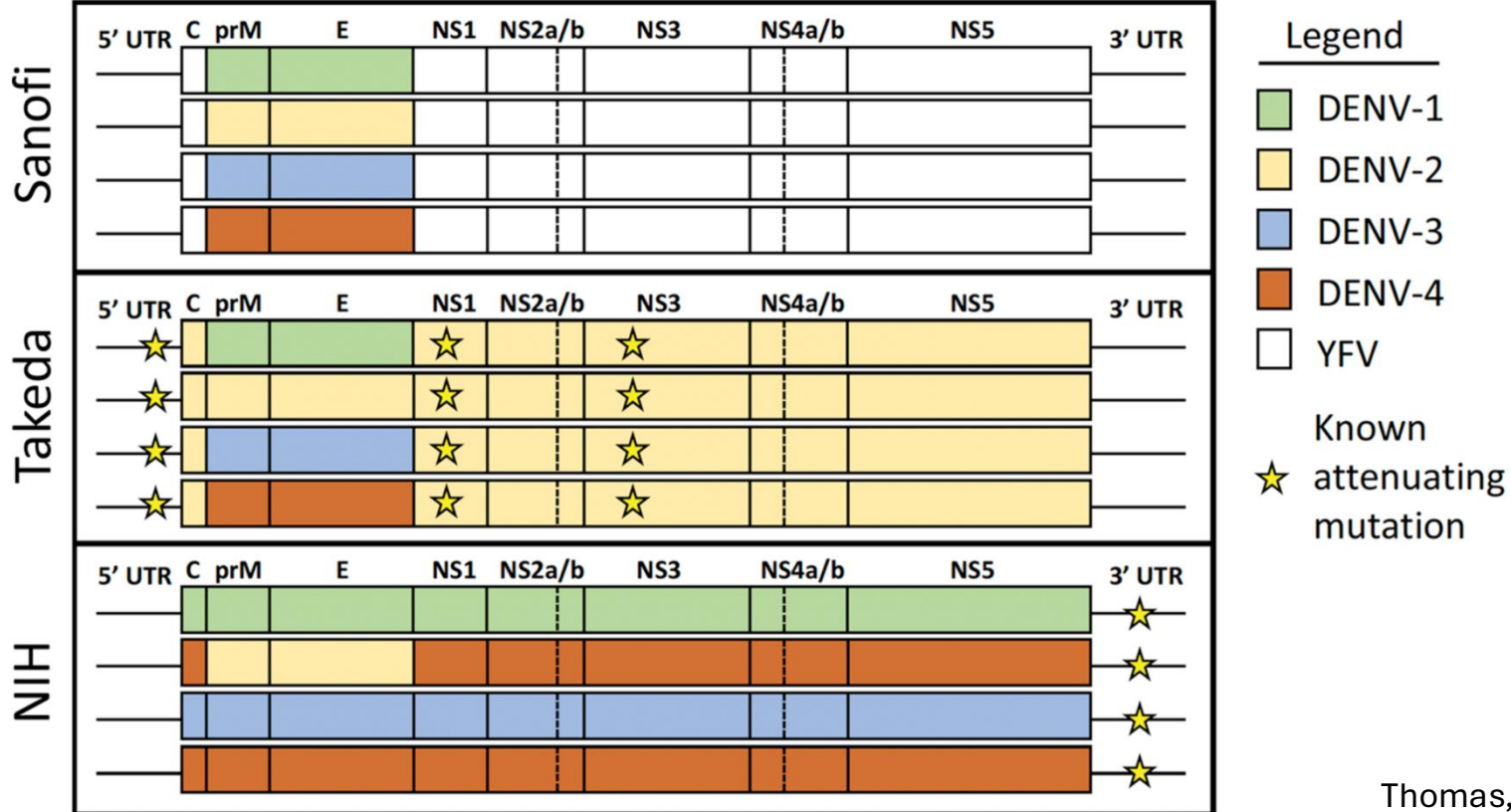
- Efficace sur les 4 sérotypes
- Eviter les anticorps facilitants

❖ Le défi de la mesure de l'efficacité

- Immunité populationnelle complexe
- Pas de tests spécifiques pour les sérotypes
- Pas de corrélat de protection
- Différentes définitions de la sévérité

➔ Nécessité de mesure de l'efficacité clinique

Les vaccins dengue

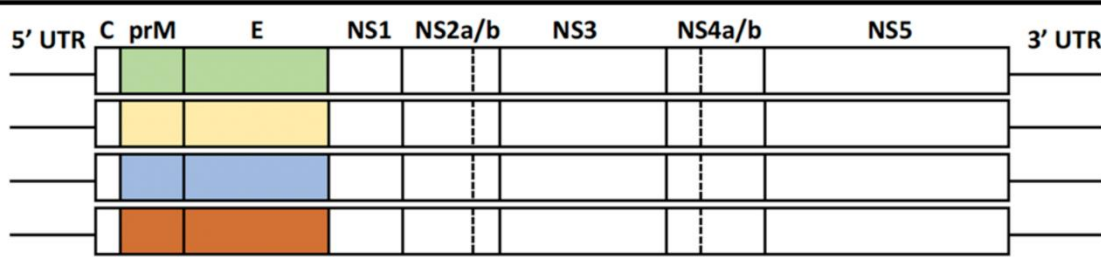


Plan de la présentation

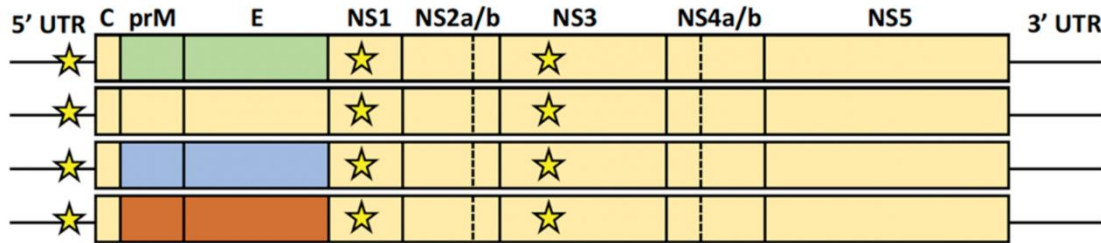
- ❖ Les enjeux de la vaccination dengue
- ❖ L'implémentation du vaccin Dengvaxia[®] aux Philippines
- ❖ Les perspectives du vaccin Qdenga[®]
- ❖ Conclusions

Le vaccin Sanofi : Dengvaxia®

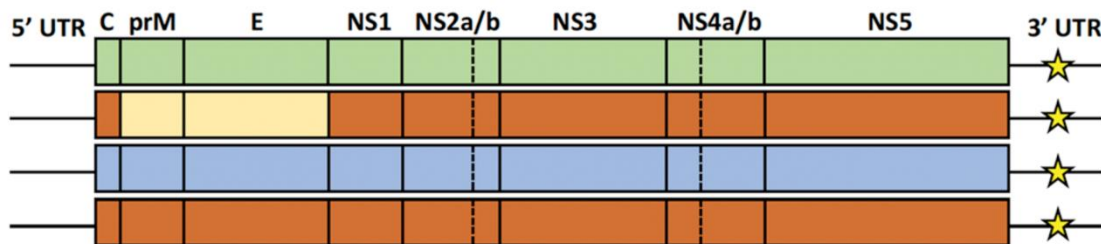
Sanofi



Takeda



NIH



Legend

DENV-1

DENV-2

DENV-3

DENV-4

YFV

Known
★ attenuating
mutation

Les Philippines

- ❖ > 7000 îles, 116 millions habitants, > 200 langues (2 langues officielles)
- ❖ Forte incidence de la dengue
 - Premier cas en 1954
 - > 150 000 cas et > 1000 morts par an
 - Constante augmentation



Données de phase 3

- ❖ Essai randomisé, contrôlé contre placebo dans 5 pays en ASE (CYD 14)
- ❖ Dengue confirmée
- ❖ 10 275 enfants inclus, 2 à 14 ans, suivi pendant 2 ans
- ❖ EV : 54,8% (46,8 – 61,7)
- ❖ Résultats confirmés par essai en Amérique Latine (CYD 15)

Clinical efficacy and safety of a novel tetravalent dengue vaccine in healthy children in Asia: a phase 3, randomised, observer-masked, placebo-controlled trial

Maria Rosario Capeding, Ngoc Huu Tran, Sri Rezeki S Hadinegoro, Hussain Imam HJ Muhammad Ismail, Tawee Chotpitayasunondh, Mary Noreen Chua, Chan Quang Luong, Kusnandi Rusmil, Dewa Nyoman Wirawan, Revathy Nallusamy, Punnee Pitisuttithum, Usa Thisyakorn, In-Kyu Yoon, Diane van der Vliet, Edith Langevin, Thelma Laot, Yane Hutagalung, Carina Frago, Mark Boaz, T Anh Wartel, Nadia G Tornieporth, Melanie Saville, Alain Bouckennooghe, and the CYD14 Study Group*

Lancet 2014; 384: 1358–65

	Vaccine group (N=6848)			Control group (N=3424)			Vaccine efficacy (% [95% CI])
	Cases* (n)	Person-years at risk†	Incidence density‡ (95% CI)	Cases (n)	Person-years at risk	Incidence density (95% CI)	
Primary analysis (per-protocol)§	117	6526	1.8 (1.5–2.1)	133	3227	4.1 (3.5–4.9)	56.5% (43.8–66.4)
Intention-to-treat analysis¶	286	13 571	2.1 (1.9–2.4)	309	6623	4.7 (4.2–5.2)	54.8% (46.8–61.7)

	Vaccine group (N=6848)			Control group (N=3424)			Vaccine efficacy (% [95% CI])
	Cases* (n)	Person-years at risk†	Incidence density‡ (95% CI)	Cases (n)	Person-years at risk	Incidence density (95% CI)	
Efficacy against VCD, more than 28 days after third injection in all participants who had received three injections							
Serotype 1	51	6548	0.8 (0.6 to 1.0)	50	3210	1.6 (1.2 to 2.0)	50.0% (24.6 to 66.8)
Serotype 2	38	6561	0.6 (0.4 to 0.8)	29	3253	0.9 (0.6 to 1.3)	35.0% (–9.2 to 61.0)
Serotype 3	10	6613	0.2 (0.1 to 0.3)	23	3281	0.7 (0.4 to 1.1)	78.4% (52.9 to 90.8)
Serotype 4	17	6605	0.3 (0.2 to 0.4)	34	3265	1.0 (0.7 to 1.5)	75.3% (54.5 to 87.0)
Unserotyped	2	6634	<0.1 (0.0 to 0.1)	3	3309	<0.1 (0.0 to 0.3)	66.7% (–19.3 to 97.2)

La politique vaccinale aux Philippines

- ❖ 2015 : Premier pays en ASE à autoriser le vaccin Dengvaxia®

First Dengue Vaccine In Asia Approved In The Philippines

Dengvaxia®, the world's first dengue vaccine, has been approved for use in the Philippines.



Les données à long terme

❖ Suivi de 3 à 6 ans après vaccination

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

SEPTEMBER 24, 2015

VOL. 373 NO. 13

Efficacy and Long-Term Safety of a Dengue Vaccine in Regions of Endemic Disease

S.R. Hadinegoro, J.L. Arredondo-García, M.R. Capeding, C. Deseda, T. Chotpitayasunondh, R. Dietze,

Table 1. Annual Incidence of Hospitalization for Virologically Confirmed Dengue, According to Trial, Age Group, and Study Period.*

Trial, Age Group, and Study Period	Vaccine Group			Control Group			Relative Risk (95% CI)
	Cases of Dengue	Total Participants†	Annual Incidence Rate‡	Cases of Dengue	Total Participants†	Annual Incidence Rate‡	
	<i>no.</i>		% (95% CI)	<i>no.</i>		% (95% CI)	
CYD14							
All participants§	27	6,778	0.4 (0.3–0.6)	13	3387	0.4 (0.2–0.7)	1.04 (0.52–2.19)
2–5 yr	15	1,636	1.0 (0.6–1.6)	1	813	0.1 (0.0–0.7)	7.45 (1.15–313.80)
6–11 yr	10	3,598	0.3 (0.1–0.6)	8	1806	0.5 (0.2–1.0)	0.63 (0.22–1.83)
12–14 yr	2	1,544	0.1 (0.0; 0.5)	4	768	0.6 (0.2–1.4)	0.25 (0.02–1.74)
<9 yr	19	3,493	0.6 (0.4–0.9)	6	1741	0.4 (0.1–0.8)	1.58 (0.61–4.83)
≥9 yr	8	3,285	0.3 (0.1–0.5)	7	1646	0.5 (0.2–1.0)	0.57 (0.18–1.86)

La politique vaccinale aux Philippines

- ❖ 2015 : Premier pays en ASE à autoriser le vaccin Dengvaxia®
- ❖ 2016 : Recommandation OMS de vaccination chez les plus de 9 ans
- ❖ Début de la campagne de vaccination (milieu scolaire)

First Dengue Vaccine In Asia Approved In The Philippines

Dengvaxia®, the world's first dengue vaccine, has been approved for use in the Philippines.

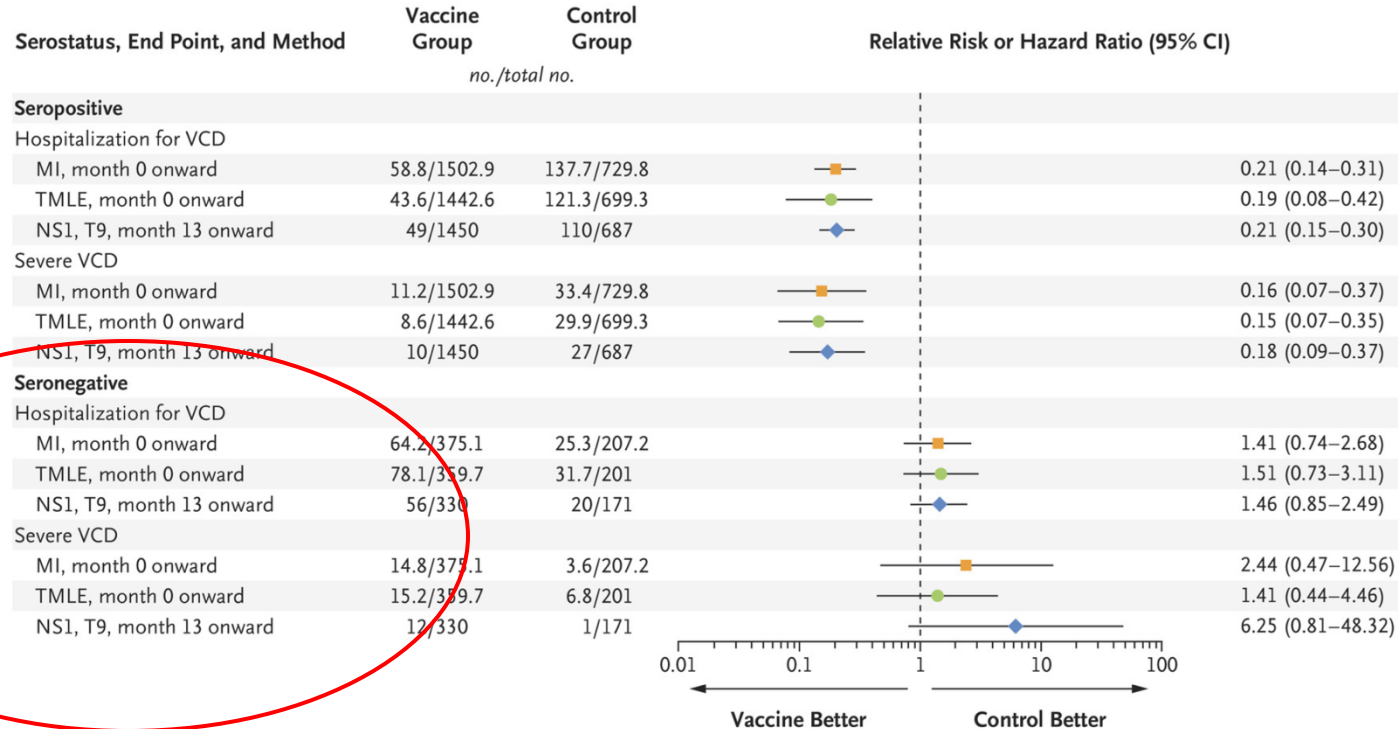


Dengvaxia® (Sanofi)

ORIGINAL ARTICLE

Effect of Dengue Serostatus on Dengue Vaccine Safety and Efficacy

Saranya Sridhar, M.B., B.S., D.Phil., Alexander Luedtke, Ph.D., Edith Langevin, M.Sc., Ming Zhu, Ph.D., Matthew Bonaparte, Ph.D., Tiffany Machabert, M.Sc., Stephen Savarino, M.D., M.P.H., Betzana Zambrano, M.D., Annick Moureau, M.Sc., Alena Khromava, M.D., M.P.H., Zoe Moodie, Ph.D., Ted Westling, B.S., *et al.*



La politique vaccinale aux Philippines

- ❖ Décembre 2015 : Premier pays en ASE à autoriser le vaccin Dengvaxia®
- ❖ 2016 : Recommandation OMS de vaccination chez les plus de 9 ans
- ❖ Début de la campagne de vaccination (milieu scolaire)
- ❖ 2017 : Suspension de la campagne vaccinale



People display a mock syringe and signs reading "3.5 billion pesos Dengvaxia fund investigate" featured on it, during a protest in front of the Philippine Department of Health (DOH) in Manila. Reuters/Romeo Ranoco

Conséquences politiques

❖ Contexte de changement politique

❖ Poursuites pénales

- Ancien président
- Responsables de santé publique
- Sanofi



World ▾ Business ▾ Markets ▾ Sustainability ▾ Legal ▾ Commentary ▾ Technology ▾ Investigations ▾ More ▾

Philippines to charge officials of Sanofi, government over dengue vaccine

By Karen Lema and Matthias Blamont

March 1, 2019 4:52 PM GMT+1 · Updated 6 years ago

Aa



THE STRAITSTIMES

ASIA

News analysis

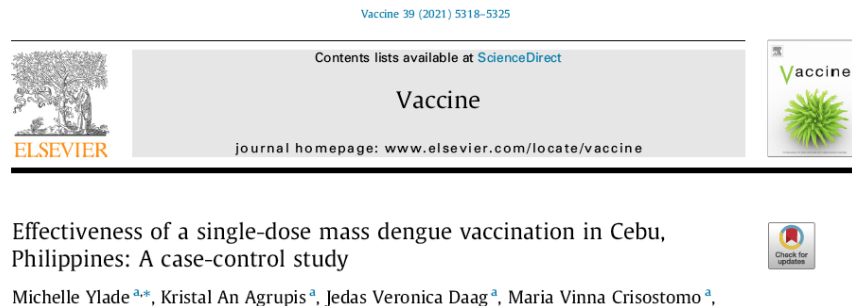
Politics behind the dengue rage

Raul Dancel



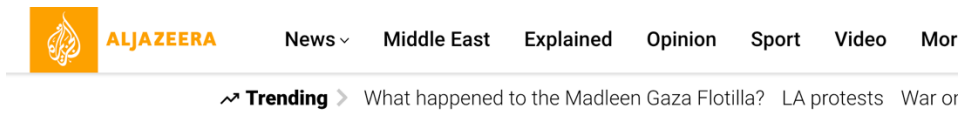
Impact sur l'épidémie de dengue

- ❖ > 800 000 enfants vaccinés aux Philippines
- ❖ Baisse de l'incidence en 2017
- ❖ Mesure de l'EV (1 dose)
 - EV : 26%, $IC_{0,95} = [2 - 47]$ contre les hospitalisations
 - EV : 51%, $IC_{0,95} = [23 - 68]$ contre les formes sévères
- ❖ Données de sécurité
 - Pas de mesure de risque attribuable



Impact de la politique vaccinale

- ❖ Forte augmentation de l'hésitation vaccinale
- ❖ Epidémie de rougeole les années suivantes
- ❖ Impact encore présent
 - Vaccination COVID-19
 - Recommandations internationales



News | Coronavirus pandemic

Dengvaxia controversy haunts Duterte's COVID vaccine roll out

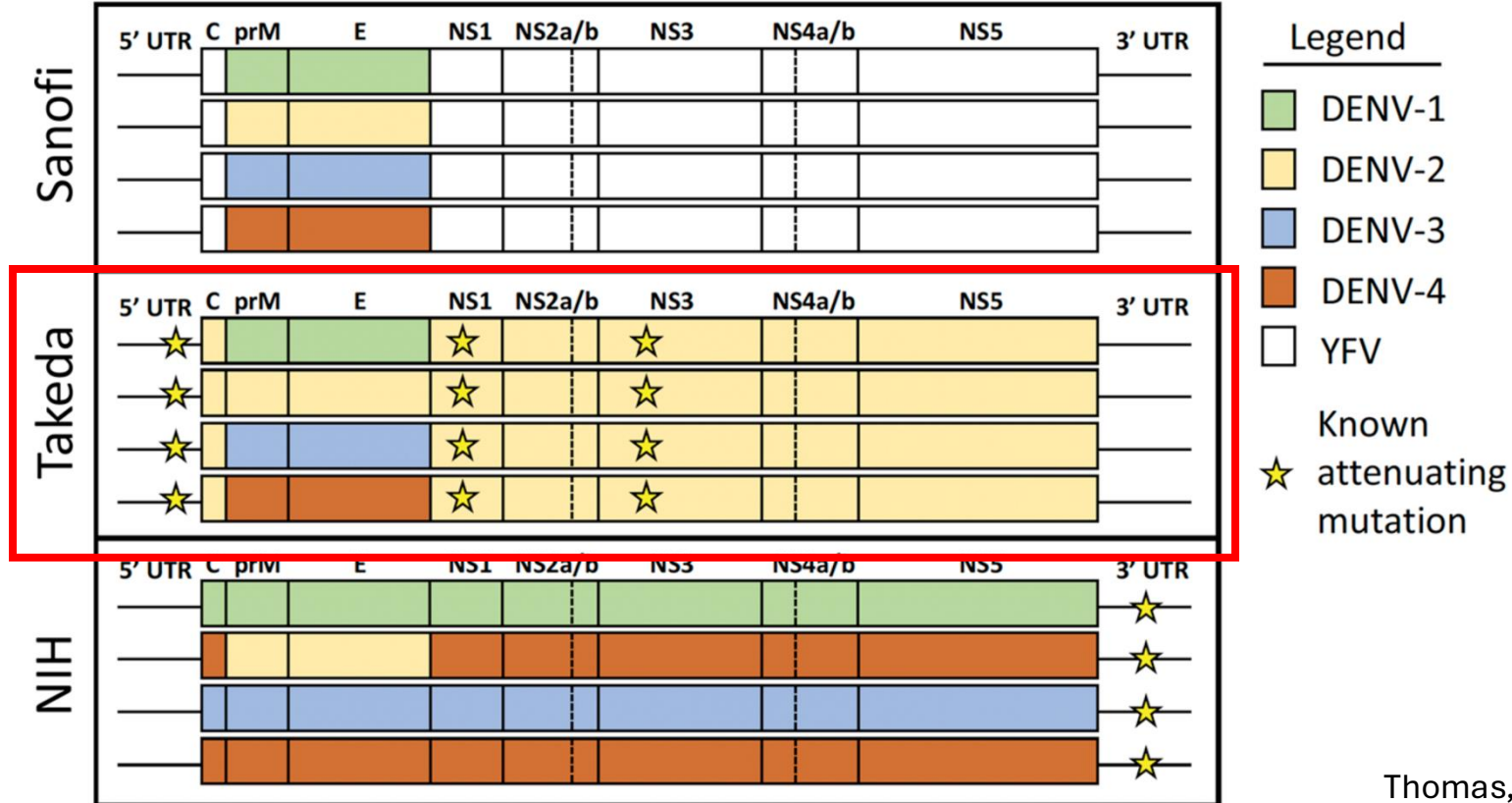
Health experts say Philippine president is repeating predecessor's missteps contributing to public doubt and vaccine hesitancy.

Ylade, vaccine, 2021
GASC, 2016
Yu, Vaccine, 2021
Ong, Lancet RH WP, 2022

Plan de la présentation

- ❖ Les enjeux de la vaccination dengue
- ❖ L'implémentation du vaccin Dengvaxia[®] aux Philippines
- ❖ Les perspectives du vaccin Qdenga[®]
- ❖ Conclusions

Le vaccin Takeda (Qdenga®)



Qdenga® (Takeda)

Efficity of a tetravalent dengue vaccine in healthy children aged 4–16 years: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial

Shibadas Biswal, Charissa Borja-Tabora*, Luis Martinez Vargas, Hector Velásquez, Maria Theresa Alera, Victor Sierra, Edith Johana Rodriguez-Arenales, Delia Yu, V Pujitha Wickramasinghe, Edson Duarte Moreira Jr, Asvini D Fernando, Dulanie Gunasekera, Pope Kosalaraksa, Felix Espinoza, Eduardo López-Medina, Lulu Bravo, Suely Tuboi, Yanee Hutagalung, Pedro Garbes, Ian Escudero, Martina Rauscher, Svetlana Bizjajeva, Inge LeFevre, Astrid Borkowski, Xavier Saez-Llorens*, Derek Wallace*, for the TIDES study group†*

- ❖ Essai randomisé contrôlé
- ❖ Effectif de l'essai : x2 (20 009 enfants) de 4 à 16 ans
- ❖ Suivi prolongé: 18 mois, 4 ans et 7 ans
- ❖ Analyse pré-spécifiée par séropositivité, et sérotype

Sérotype	Séropositif		Séronegatif	
	EV (sur DVC)	IC 0,95	EV (sur DVC)	IC 0,95
DENV-1	72,0	52,2 – 83,6	67,8	40,3 – 82,6
DENV-2	93,7	86,1 – 97,1	98,1	98,1 – 99,7
DENV-3	61,8	43,0 – 74,4	-68,2	-318,9 – 32,4
DENV-4	61,2	-44,3 – 89,6	0,0	-

Qdenga® (Takeda)

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-Tabara, Lulu Bravo, Pope Kosalaraksa, Luis Martinez Vargas, Maria Theresa Alera, Luis Rivera, Veerachai Watanaveeradej, Reynaldo Dietze, Lakshmi Fernando, V Pujitha Wickramasinghe, Edson Duarte Moreira Jr, Asvini D Fernando, Dulanie Gunasekera, Kleber Luz, Ana Lucia Oliveira, Suely Tuboi, Ian Escudero, Yanee Hutagalung, Eric Lloyd, Martina Rauscher, Olaf Zent, Nicolas Folschweiller, Inge Lefevre, Felix Espinoza†, Derek Wallace†*

- ❖ Essai randomisé contrôlé
- ❖ Effectif de l'essai : x2 (20 009 enfants) de 4 à 16 ans
- ❖ Suivi prolongé: 18 mois, 4 ans et 7 ans
- ❖ Analyse pré-spécifiée par séropositivité, et sérotype

Sérotype	Séropositif (EV [IC _{0.95}])		Séronegatif(EV [IC _{0.95}])	
	M12	4,5 ans	M12	4,5 ans
DENV-1	72,0 [52,2 – 83,6]	56,1 [44,6 – 65,2]	67,8 [40,3 – 82,6]	45,4 [26,1 – 59,7]
DENV-2	93,7 [86,1 – 97,1]	80,4 [73,1 – 85,6]	98,1 [98,1 – 99,7]	88,1 [78,6 – 93,3]
DENV-3	61,8 [43,0 – 74,4]	52,3 [36,7 – 64,0]	-68,2 [-318,9 – 32,4]	-15,5 [-1108,2 – 35,9]
DENV-4	61,2 [-44,3 – 89,6]	70,6 [39,9 – 85,6]	0,0	-105,6 [-628,7 – 42,0]

Qdenga® (Takeda)

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-Tabara, Lulu Bravo, Pope Kosalaraksa, Luis Martinez Vargas, Maria Theresa Alera, Luis Rivera, Veerachai Watanaveeradej, Reynaldo Dietze, Lakshmi Fernando, V Pujitha Wickramasinghe, Edson Duarte Moreira Jr, Asvini D Fernando, Dulanie Gunasekera, Kleber Luz, Ana Lucia Oliveira, Suely Tuboi, Ian Escudero, Yanee Hutagalung, Eric Lloyd, Martina Rauscher, Olaf Zent, Nicolas Folschweiller, Inge Lefevre, Felix Espinoza†, Derek Wallace†

- ❖ Suivi pendant 4 ans
- ❖ EV sur les dengues confirmées virologiquement :
 - 80,2% à 12 mois
 - 73,3% à 18 mois
 - 61,2% à 4,5 ans

Overall	142/6687 (2.1%)	46/13 380 (0.3%)		84.1 (77.8 to 88.6)
Seropositive	101/4854 (2.1%)	29/9663 (0.3%)		85.9 (78.7 to 90.7)
DENV-1	24/4854 (0.5%)	16/9663 (0.2%)		66.8 (37.4 to 82.3)
DENV-2	59/4854 (1.2%)	5/9663 (<0.1%)		95.8 (89.6 to 98.3)
DENV-3	15/4854 (0.3%)	8/9663 (<0.1%)		74.0 (38.6 to 89.0)
DENV-4	3/4854 (<0.1%)	0/9663 (-)		100.0 (NE)
Excluding Sri Lanka	53/4422 (1.2%)	18/8802 (0.2%)		83.3 (71.4 to 90.2)
DENV-1	22/4422 (0.5%)	11/8802 (0.1%)		75.1 (48.7 to 87.9)
DENV-2	18/4422 (0.4%)	2/8802 (<0.1%)		94.4 (76.0 to 98.7)
DENV-3	11/4422 (0.2%)	5/8802 (<0.1%)		78.3 (37.4 to 92.4)
DENV-4	2/4422 (<0.1%)	0/8802 (-)		100.0 (NE)
Seronegative	41/1832 (2.2%)	17/3714 (0.5%)		79.3 (63.5 to 88.2)
DENV-1	14/1832 (0.8%)	6/3714 (0.2%)		78.4 (43.9 to 91.7)
DENV-2	23/1832 (1.3%)	0/3714 (-)		100.0 (NE)
DENV-3	3/1832 (0.2%)	11/3714 (0.3%)		-87.9 (-573.4 to 47.6)
DENV-4	1/1832 (<0.1%)	0/3714 (-)		100.0 (NE)

Déploiement du vaccin Qdenga®

❖ Recommandations OMS plus restrictive

- Souligne les incertitudes autour du DENV-3 et DENV-4
- Pour enfants à partir de 6 ans
- Zone de forte circulation
- Pas de recommandation pour les voyageurs

❖ Autorisations graduelles

❖ Mise en place d'études en vie réelles

WHO recommends that countries consider introducing TAK-003 into their routine immunization programmes in geographical locations where high transmission intensity of dengue poses a significant public health problem. Many countries may have a heterogeneous geographical distribution of dengue transmission intensity and could consider targeted subnational introduction. Until the efficacy-risk profile for DENV3 and DENV4 in seronegative persons has been more thoroughly assessed, WHO does not recommend the programmatic use of TAK-003 vaccine in low to moderate dengue transmission settings.

Plan de la présentation

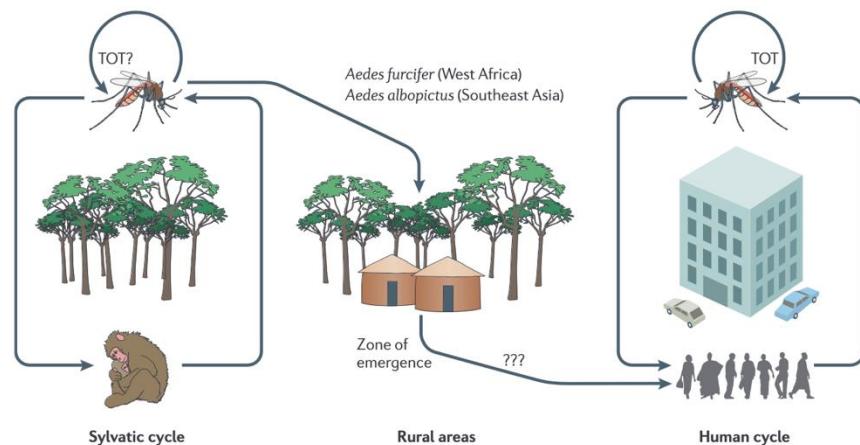
- ❖ Les enjeux de la vaccination dengue
- ❖ L'implémentation du vaccin Dengvaxia[®] aux Philippines
- ❖ Les perspectives du vaccin Qdenga[®]
- ❖ Conclusions

Sur la vaccination dengue en ASE

- ❖ A permis de mieux connaître les mécanismes immunologiques de l'ADE
 - Impact de l'expérience du déploiement du Dengvaxia[®] sur le développement clinique du Qdenga[®]
- ❖ Compréhension de l'hésitation vaccinale
 - Prise en compte des facteurs socio-culturels + politique
 - Culture vaccinale « locale »
- ❖ Evaluation plus attentive du bénéfice/risque
 - Réserver aux zones de fortes endémies
 - Infections déjà prouvées

Du vaccin à la politique vaccinale / prévention

- ❖ Définir les objectifs
- ❖ Attention à la sécurité
- ❖ Attention à l'implémentation
- ❖ Articuler avec les autres moyens de préventions
- ❖ Mesurer
 - Surveillance épidémiologique
 - Couverture vaccinale
 - Efficacité vaccinale en vie réelle
 - Données de sécurité



Merci pour votre attention !

Liem.luong@aphp.fr