## 1 DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Dengvaxia, poudre et solvant pour suspension injectable en seringue préremplie
Vaccin dengue quadrivalent (vivant, atténué)

## 2 COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Après reconstitution, une dose (0,5 mL) contient :

Virus chimérique fièvre jaune/dengue de sérotype 1 (vivant, atténué)* .... 4,5 - 6,0 $\log_{10}$ $DICC_{50}$/dose**
Virus chimérique fièvre jaune/dengue de sérotype 2 (vivant, atténué)* .... 4,5 - 6,0 $\log_{10}$ $DICC_{50}$/dose**
Virus chimérique fièvre jaune/dengue de sérotype 3 (vivant, atténué)* .... 4,5 - 6,0 $\log_{10}$ $DICC_{50}$/dose**
Virus chimérique fièvre jaune/dengue de sérotype 4 (vivant, atténué)* .....4,5 - 6,0 $\log_{10}$ $DICC_{50}$/dose**

*Produit sur cellules Vero par la technique de l'ADN recombinant. Ce médicament contient des organismes génétiquement modifiés (OGM).
**$DICC_{50}$ : dose infectant 50 % des cellules en culture.

Excipients à effet notoire
Une dose (0,5 mL) contient 41 microgrammes de phénylalanine et 9,38 milligrammes de sorbitol.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3 FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour suspension injectable.

Poudre lyophilisée blanche homogène pouvant présenter une rétractation à la base (culot en forme d'anneau possible).

Le solvant est une solution claire et incolore.

## 4 INFORMATIONS CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Dengvaxia 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 6 à 45 ans ayant un antécédent d'infection par le virus de la dengue confirmée par un test (voir rubriques 4.2, 4.4 et 4.8).

Dengvaxia doit être utilisé conformément aux recommandations officielles.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

*Enfants et adultes âgés de 6 à 45 ans*
Le schéma vaccinal consiste en trois injections d'une dose reconstituée (0,5 mL) administrées à 6 mois d'intervalle.

*Dose de rappel*

La valeur ajoutée et le délai associé pour la ou les doses de rappel n'ont pas été établis. Les données actuellement disponibles sont incluses dans la rubrique 5.1.

*Population pédiatrique âgée de moins de 6 ans*

La tolérance et l'efficacité de Dengvaxia chez les sujets âgés de moins de 6 ans n'ont pas été établies. Dengvaxia ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de moins de 6 ans (voir rubrique 4.4 et 4.8).

Mode d'administration

Le vaccin doit être administré par voie sous-cutanée, 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 Dengvaxia avant administration, voir la rubrique 6.6.

## 4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active, à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ou survenue après une administration antérieure de Dengvaxia ou d'un vaccin contenant les mêmes composants.

Sujets présentant un déficit de l'immunité cellulaire congénital ou acquis, y compris les sujets ayant reçu des traitements immunosuppresseurs tels qu'une chimiothérapie ou une corticothérapie par voie générale à fortes doses (par exemple 20 mg ou 2 mg/kg de prednisone pendant au moins 2 semaines) au cours des 4 semaines précédant la vaccination.

Sujets présentant une infection par le VIH symptomatique, ou asymptomatique accompagnée de signes d'altération de la fonction immunitaire.

Femmes enceintes (voir rubrique 4.6).

Femmes qui allaitent (voir rubrique 4.6).

## 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du vaccin administré doivent être clairement enregistrés.

Hypersensibilité

Un traitement médical approprié doit toujours être disponible immédiatement et une surveillance doit être assurée en cas de réaction anaphylactique survenant après l'administration du vaccin.

Latex

Les tip-caps (capuchons) des seringues préremplies contiennent un dérivé naturel de latex qui pourrait provoquer des réactions allergiques chez les personnes sensibles au latex.

Maladie intercurrente

L’administration de Dengvaxia doit être différée chez les sujets présentant une maladie fébrile ou aiguë, modérée à sévère.

Syncope

Une syncope peut survenir après, voire avant, toute vaccination, en réaction psychogène à l’injection avec une aiguille. Des mesures doivent être mises en place pour prévenir toute blessure due à une chute et prendre en charge les réactions syncopales.

Dépistage prévaccinal de l’infection antérieure par le virus de la dengue

Les sujets sans antécédent d’infection par le virus de la dengue ne doivent pas être vaccinés à cause d’un risque accru d’hospitalisation pour dengue et de dengue cliniquement sévère observé au cours du suivi à long terme des études cliniques chez les personnes vaccinées sans antécédent d’infection par le virus de la dengue (voir rubrique 4.8).

En l'absence de documentation d’une infection antérieure par le virus de la dengue, un antécédent d’infection doit être confirmé par le bais d’un test avant la vaccination. Pour éviter la vaccination de sujets faux positifs, seules les méthodes d’analyses avec une performance adéquate en termes de spécificité et de réactivité croisée selon l'épidémiologie locale de la maladie doivent être utilisées conformément aux recommandations officielles.

Dans les zones non endémiques ou les zones de faible transmission, l'utilisation du vaccin doit être limitée aux personnes présentant une forte probabilité d'exposition future à la dengue.
Plus la proportion de vrais séropositifs est faible, plus le risque de faux séropositifs est élevé quel que soit le test utilisé pour déterminer le statut sérologique de la dengue.
Par conséquent, les tests effectués avant la vaccination et la vaccination doivent être limités aux personnes présentant une forte probabilité d'infection antérieure par la dengue (par exemple, les personnes ayant vécu auparavant ou ayant séjourné à plusieurs reprises dans des zones d'endémie).
L'objectif est de minimiser le risque d'un test faussement positif.

Populations particulières

*Les femmes en âge de procréer*
Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant au moins un mois après chaque dose (voir rubrique 4.6).

*Voyageurs*
Il n'existe pas de données cliniques en faveur de la vaccination des personnes vivant dans des zones non endémiques avec une faible probabilité d’infection antérieure par le virus de la dengue et qui ne voyagent qu'occasionnellement dans des zones endémiques, par conséquent, la vaccination de ces personnes n'est donc pas recommandée.

Protection

Une réponse immunitaire protectrice peut ne pas être obtenue avec Dengvaxia chez tous les sujets vaccinés. Il est recommandé de continuer à appliquer des mesures de protection individuelle contre les piqûres de moustique après la vaccination.

Dengvaxia contient de la phénylalanine et du sodium

Dengvaxia contient 41 microgrammes de phénylalanine par dose de 0,5 mL. La phénylalanine peut être dangereuse pour les personnes atteintes de phénylcétonurie (PCU), une maladie génétique rare caractérisée par un défaut d’élimination de la phénylalanine et son accumulation dans le corps.

Dengvaxia contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose de 0,5 mL, c’est-à-dire qu’il est essentiellement « sans sodium ».

## 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Interaction vaccin-médicament

Chez les patients recevant un traitement par immunoglobulines ou des produits sanguins contenant des immunoglobulines, tels que du sang ou du plasma, il est recommandé d'attendre au moins 6 semaines et de préférence 3 mois, après la fin du traitement, avant d'administrer Dengvaxia afin d'éviter la neutralisation des virus atténués contenus dans le vaccin.

Dengvaxia ne doit pas être administré aux sujets ayant reçu des traitements immunosuppresseurs tels qu'une chimiothérapie ou une corticothérapie par voie générale à fortes doses au cours des 4 semaines précédant la vaccination (voir rubrique 4.3).

Interaction vaccin-vaccin

L'administration concomitante de Dengvaxia et du vaccin dTca (vaccin diphtérique, tétanique et coquelucheux acellulaire (adsorbé, à teneur réduite en antigène (s)) a été évaluée au cours d'une étude clinique (chez 629 sujets âgés de 9 à 60 ans séropositifs à l'inclusion pour le virus de la dengue). La non-infériorité de la réponse immunitaire humorale contre tous les antigènes dTca induite par la dose de rappel dTca administrée concomitamment avec la première dose de Dengvaxia a été atteinte comparativement à l'administration séquentielle, mesurée 28 jours après l'administration de la dose de rappel dTca chez des sujets séropositifs pour le virus de la dengue. Chez ces sujets, la première dose de Dengvaxia a induit une réponse immunitaire similaire (en termes de moyennes géométriques des titres [MGT] et de taux de séropositivité) contre les 4 sérotypes de la dengue dans les groupes administration concomitante et séquentielle.

L'administration concomitante de Dengvaxia et des vaccins HPV bivalents et quadrivalents (vaccin papillomavirus humain, recombinant) a été évaluée au cours de deux études cliniques (chez 305 sujets âgés de 9 à 14 ans séropositifs à l'inclusion pour le virus de la dengue, et 197 sujets âgés de 9 à 13 ans séropositifs à l'inclusion pour le virus de la dengue). La non-infériorité de la réponse immunitaire humorale des vaccins HPV bivalents et quadrivalents et de Dengvaxia à 28 jours après la dernière injection n'a pas pu être évaluée car le nombre de sujets évaluables était limité. Les analyses d'immunogénicité dans le groupe administration concomitante et dans le groupe administration séquentielle n'étaient que descriptives.

Le vaccin HPV bivalent a montré des MGTs similaires dans les groupes administration concomitante et séquentielle, et les ratios des MGTs entre les groupes (administration concomitante / administration séquentielle) étaient proches de 1 pour le HPV-16 et le HPV-18. Les ratios des MGTs entre les groupes (administration concomitante / administration séquentielle) étaient proches de 1 pour les 4 sérotypes de la dengue.

Pour le vaccin HPV quadrivalent, les ratios des MGTs entre les groupes (administration concomitante / administration séquentielle) étaient proches de 1 pour HPV-6, et d'environ 0,80 pour HPV-11, HPV-16 et HPV-18. Les ratios des MGTs entre les groupes (administration concomitante / administration séquentielle) étaient proches de 1 pour les sérotypes 1 et 4, et proche de 0,80 pour les sérotypes 2 et 3.

La pertinence clinique de ces observations n'est pas connue

Dans aucune de ces études, n'a été mis en évidence une réactogénicité plus élevée ou un profil de tolérance différent lorsque les vaccins dTca ou HPV ont été administrés en même temps que Dengvaxia .

Si Dengvaxia doit être administré en même temps qu'un autre vaccin injectable, les vaccins doivent toujours être administrés dans des sites d'injection différents.

## 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Comme pour les autres vaccins vivants atténués, les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant au moins un mois après chaque injection.

Grossesse

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3).
Les données sur l'utilisation de Dengvaxia chez la femme enceinte sont limitées. Ces données ne sont pas suffisantes pour conclure sur l'absence d'effets potentiels de Dengvaxia au cours de la grossesse, du développement embryo-fœtal, et du développement postnatal.

Dengvaxia étant un vaccin vivant atténué, il est contre-indiqué pendant la grossesse (voir rubrique 4.3).

Allaitement

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur l'allaitement.
Les données concernant l'excrétion du virus de la dengue dans le lait maternel sont très limitées.
De plus, considérant que Dengvaxia est un vaccin vivant atténué et étant donné que les données post-commercialisation sur l'utilisation chez les femmes allaitantes sont très limitées, le vaccin est contre-indiqué pendant l'allaitement (voir rubrique 4.3).

Fertilité

Aucune étude spécifique n'a été menée sur la fertilité.
Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères sur la fertilité des femelles (voir rubrique 5.3).

## 4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Dengvaxia a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

## 4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les réactions les plus fréquemment rapportées étaient : céphalées (51 %), douleur au site d'injection (49 %), malaise (41 %), myalgies (41 %), asthénie (32 %), et fièvre (14 %).

Les effets indésirables survenaient dans les 3 jours suivant la vaccination, à l'exception de la fièvre qui apparaissait dans les 14 jours suivant l'injection. Les effets indésirables étaient de courte durée (0 à 3 jours).

Les effets indésirables systémiques tendaient à être moins fréquents après les deuxième et troisième injections de Dengvaxia qu'après la première injection.

Dans l'ensemble, les mêmes effets indésirables, mais à des fréquences plus faibles, ont été observés chez les sujets séropositifs pour le virus de la dengue.

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables sont présentés en fonction de leur fréquence selon la convention suivante:
Très fréquent : ≥ 1/10
Fréquent : ≥ 1/100 à < 1/10
Peu fréquent : ≥ 1/1 000 à < 1/100
Rare : ≥ 1/10 000 à < 1/1 000
Très rare : < 1/10 000

Le profil de tolérance présenté dans le tableau 1 est basé sur une analyse combinée d'études cliniques sélectionnées et l'expérience après commercialisation.

**Tableau 1: Effets indésirables observés au cours des études cliniques et de la surveillance après commercialisation**

| **Classe de systèmes d'organes**<br>Effets indésirables rencontrés | Enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans | Adultes âgés de 18 à 45 ans |
|---|---|---|
| | Fréquence | Fréquence |
| **Infections et infestations** | | |
| Infection des voies aériennes supérieures | Peu fréquent | |
| Rhinopharyngite | Rare | Peu fréquent |
| **Affections hématologiques et du système lymphatique** | | |
| Lymphadénopathie | Aucune+ | Peu fréquent |
| **Affections du système immunitaire** | | |
| Réactions allergiques dont réactions anaphylactiques* | Très rare | |
| **Affections du système nerveux** | | |
| Céphalées | Très fréquent | |
| Sensation vertigineuse | Rare | Peu fréquent |
| **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales** | | |
| Toux | Rare | Peu fréquent |
| Douleur oropharyngée | Rare | Peu fréquent |
| Rhinorrhée | Rare | Aucune+ |
| **Affections gastro intestinales** | | |
| Vomissements | Peu fréquent | |
| Nausées | Rare | Peu fréquent |
| Sécheresse de la bouche | Aucune+ | Peu fréquent |
| **Affections de la peau et du tissu sous cutané** | | |
| Rash | Rare | Peu fréquent |
| Urticaire | Rare | Aucune+ |
| **Affections musculo squelettiques et du tissu conjonctif** | | |
| Myalgies | Très fréquent | |
| Cervicalgie | Rare | Peu fréquent |
| Arthralgies | Aucune+ | Peu fréquent |
| **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** | | |
| Malaise | Très fréquent | |
| Asthénie | Très fréquent | |
| Fièvre | Très fréquent | Fréquent |
| Frissons | Rare | Peu fréquent |
| Fatigue | Aucune+ | Peu fréquent |
| Douleur au site d'injection | Très fréquent | |
| Erythème au site d'injection | Très fréquent | Fréquent |
| Gonflement au site d'injection | Fréquent | |
| Prurit au site d'injection | Peu fréquent | Fréquent |
| Induration au site d'injection | Peu fréquent | |
| Hémorragie au site d'injection | Peu fréquent | Rare |
| Hématome au site d'injection | Peu fréquent | Fréquent |
| Chaleur au site d'injection | Aucune+ | Peu fréquent |

* Effets indésirables rapportés spontanément
+ Non observé dans cette population.

<u>Cas de dengue avec hospitalisation et/ou cliniquement sévère issus des données de suivi de tolérance à long terme</u>

Une analyse exploratoire des données de suivi à long terme après la première injection lors de trois études d'efficacité a montré un risque accru d'hospitalisation pour dengue, y compris pour des cas de dengue cliniquement sévère (essentiellement dengue hémorragique de grade 1 ou 2 [OMS 1997]) chez les sujets vaccinés n'ayant pas d'antécédent d'infection par le virus de la dengue. Les données obtenues dans les études cliniques pivot montrent que sur une période de 6 ans, le risque de dengue sévère chez les sujets n'ayant pas d'antécédent d'infection par le virus de la dengue est augmenté chez les sujets âgés de 6 à 16 ans vaccinés avec Dengvaxia par rapport aux sujets non vaccinés du même groupe d'âge. Les estimations issues de l'analyse des données à long terme indiquent que le risque accru survenait principalement pendant la troisième année suivant la première injection.
Ce risque accru n'était pas observé chez les sujets ayant un antécédent d'infection par le virus de la dengue (voir rubrique 5.1).

Population pédiatrique

*Données pédiatriques chez les sujets âgés de 6 ans à 17 ans*
Des cas de fièvre et d'érythème au site d'injection ont été observés avec une fréquence plus élevée dans la population pédiatrique (effet indésirable très fréquent) que chez les adultes (effet indésirable fréquent).
L'urticaire (effet indésirable rare) n'a été rapportée que chez les sujets âgés de 6 à 17 ans.

*Données pédiatriques chez les sujets âgés de moins de 6 ans, c'est-à-dire en dehors de l'âge concerné par l'indication*
Le sous-groupe évaluant la réactogénicité chez les sujets âgés de moins de 6 ans comprend 2192 sujets répartis comme suit : 1287 sujets âgés de moins de 2 ans et 905 sujets âgés de 2 à 5 ans.

Chez les enfants âgés de 2 à 5 ans, en comparaison avec les enfants de plus de 6 ans, un gonflement au site d'injection a été observé plus fréquemment (fréquence : très fréquent) et des réactions indésirables supplémentaires ont été rapportés (fréquence : peu fréquent) : rash maculo-papuleux et diminution de l'appétit.

Chez les enfants âgés de 2 à 5 ans, n'ayant pas d'antécédent d'infection par le virus de la dengue, les données de suivi à long terme de tolérance ont montré un risque accru de dengue nécessitant une hospitalisation, y compris de dengue cliniquement sévère, chez les sujets vaccinés par rapport aux sujets non vaccinés (voir rubrique 4.4).

Chez les enfants de moins de 2 ans, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés après toute injection de Dengvaxia étaient : fièvre, irritabilité, perte de l'appétit, pleurs anormaux et sensibilité au site d'injection.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr/.

### 4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

## 5 PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Vaccins, vaccins viraux, Code ATC : J07BX04

Mécanisme d'action

Dengvaxia contient des virus vivants atténués. 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.

Efficacité clinique

L'efficacité clinique de Dengvaxia a été évaluée au cours de trois études : une étude supportive d'efficacité de phase IIb (CYD23) en Thaïlande et deux études pivots d'efficacité de phase III à grande échelle, CYD14 en Asie (Indonésie, Malaisie, Philippines, Thaïlande, Vietnam) et CYD15 en Amérique Latine (Brésil, Colombie, Honduras, Mexique, Porto Rico).

Dans l'étude de phase IIb, un total de 4002 sujets âgés de 4 à 11 ans a été randomisé pour recevoir soit Dengvaxia soit le contrôle, indépendamment d'un antécédent d'infection par le virus de la dengue. Parmi ces sujets, 3285 sujets étaient âgés de 6 à 11 ans (2184 pour le groupe Dengvaxia et 1101 pour le groupe contrôle).

Dans les deux études pivots de phase III (CYD14 et CYD15), un total d'environ 31 000 sujets âgés de 2 à 16 ans a été randomisé pour recevoir soit Dengvaxia soit un placebo, indépendamment d'un antécédent d'infection par le virus de la dengue. Parmi ces sujets, 19107 sujets ayant reçu Dengvaxia (5193 sujets pour CYD14 et 13914 pour CYD15) et chez 9538 sujets ayant reçu le placebo (2598 pour CYD14 et 6940 pour CYD15) étaient âgés de 6 à 16 ans.

Au début des études CYD14 et CYD15, la séroprévalence de la dengue pour la population totale dans les sites d'investigation allait de 52,8 % à 81,1 % dans l'étude CYD14 (Asie-Pacifique) et de 55,7 % à 92,7 % dans l'étude CYD15 (Amérique Latine).

L'efficacité a été évaluée au cours d'une Phase Active d'une durée de 25 mois, durant laquelle la surveillance mise en place était destinée à maximiser la détection de tous les cas de dengue virologiquement confirmée (DVC) symptomatique quelle que soit la sévérité. La détection des cas de dengue symptomatique a commencé le jour de la première injection et s'est poursuivie jusqu'à 13 mois après la troisième injection.

Pour le critère principal d'évaluation, l'incidence des cas de DVC symptomatique survenant pendant la période de 12 mois à partir du 28ème jour suivant la troisième injection a été comparée entre le groupe Dengvaxia et le groupe contrôle.

Des analyses exploratoires d'efficacité du vaccin selon le statut sérologique de la dengue, mesuré par le test de séroneutralisation par réduction des plages de lyse (PRNT50) lors de l'inclusion (avant la première injection), ont été réalisées dans le sous-groupe évaluant l'immunogénicité chez 2000 sujets dans chacune des études CYD14 et CYD 15 et chez 300 sujets dans l'étude CYD23. Sur les 2580 sujets âgés de 6 à 16 ans dans ce sous-groupe (environ 80 %), qui étaient séropositifs pour le virus de la dengue à l'inclusion, 1729 sujets ont reçu le vaccin (656 sujets dans CYD14 et 1073 sujets dans CYD15) et 851 sujets ont reçu le placebo (339 sujets dans CYD14 et 512 dans CYD15) (voir également sous-rubrique Immunogénicité).

*Données d'efficacité clinique chez les sujets âgés de 6 à 16 ans vivant dans des zones endémiques, quel que soit le statut sérologique à l'inclusion*

Les résultats sur l'efficacité vaccinale (EV) selon le critère d'évaluation principal (cas de DVC symptomatique survenus sur la période de 25 mois suivant la première dose chez les sujets âgés de 6 à 16 ans (quel que soit le statut sérologique à l'inclusion) sont présentés dans le **tableau 2** pour les études CYD14, CYD15 et CYD23.

**Tableau 2 : Efficacité vaccinale contre la DVC symptomatique due à l'un des quatre sérotypes quel qu'il soit sur la période de 25 mois suivant la première dose chez les sujets de 6 à 16 ans (quel que soit le statut sérologique à l'inclusion).**

| | **CYD14** | | **CYD15** | | **CYD23** | | **Données combinées CYD14 + CYD15** | | **Données combinées ** CYD14 + CYD15 + CYD23** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Groupe vaccinal | Groupe contrôle | Groupe vaccinal | Groupe contrôle | Groupe vaccinal | Groupe contrôle | Groupe vaccinal | Groupe contrôle | Groupe vaccinal | Groupe contrôle |
| **Cas / personne-années** | 166/10352 | 220/5039 | 227/26883 | 385/13204 | 62/4336 | 46/2184 | 393/37235 | 605/18243 | 455/41571 | 651/20427 |
| **% EV (IC 95 %)** | 63,3 (54,9 ; 70,2 | | 64,7 (58,7 ; 69,8) | | 32,1 (-1,7 ; 54,4) | | 64,2 (59,6 ; 68,4) | | 62,0 (57,3 ; 66,2) | |

N : nombre de sujets par étude
Cas : nombre de sujets avec au moins un épisode de DVC symptomatique au cours de la période étudiée.
Personne-années : somme des périodes à risque (en années) par sujet pendant la durée de l'étude.
IC : intervalle de confiance.
** Les résultats combinés de CYD14, 15 et 23 doivent être interprétés avec précaution en raison des différences dans le test de confirmation de la dengue et dans la définition de syndrome fébrile aigu entre CYD14/15 et CYD23.

Chez les sujets âgés de 6 à 16 ans, l'efficacité de Dengvaxia contre la dengue virologiquement confirmée (DVC) symptomatique causée par l'un des quatre sérotypes a été démontrée dans les trois études CYD14, CYD15 et CYD23 (voir **tableau 2**).

*Données d'efficacité clinique chez les sujets âgés de 6 à 16 ans vivant dans des zones endémiques, séropositifs au virus de la dengue à l'inclusion*

*EV contre les cas de DVC symptomatique chez les sujets âgés de 6 à 16 ans*
Les résultats en termes d'efficacité vaccinale (EV) selon l'analyse exploratoire des cas de DVC symptomatique sur la période de 25 mois après la première dose chez les sujets âgés de 6 à 16 ans, séropositifs au virus de la dengue à l'inclusion, sont présentés dans le **tableau 3** pour le sous-groupe évaluant l'immunogénicité pour les études CYD14, CYD15 et CYD23.

**Tableau 3 : Efficacité vaccinale contre les cas de DVC symptomatique due à l'un des quatre sérotypes sur la période de 25 mois suivant la première dose chez les sujets de 6 à 16 ans (séropositifs au virus de la dengue à l'inclusion)**

| | **CYD14** | | **CYD15** | | **CYD23** | | **Données combinées CYD14 + CYD15** | | **Données combinées ** CYD14 + CYD15 + CYD23** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Groupe vaccinal | Groupe contrôle | Groupe vaccinal | Groupe contrôle | Groupe vaccinal | Groupe contrôle | Groupe vaccinal | Groupe contrôle | Groupe vaccinal | Groupe contrôle |
| **Cas / personne-années** | 12/1320 | 25/671 | 8/2116 | 23/994 | 2/248 | 5/114 | 20/3436 | 48/1665 | 22/3684 | 53/1779 |
| **% EV (IC 95 %)** | 75,6 (49,6 ; 88,8) | | 83,7 (62,2 ; 93,7) | | 81,6 (-12,6 ; 98,2) | | 79,7 (65,7 ; 87,9) | | 79,9 (66,9 ; 87,7) | |

N : nombre de sujets par étude
Cas : nombre de sujets avec au moins un épisode de DVC symptomatique au cours de la période étudiée.
Personne-années : somme des périodes à risque (en années) par sujet pendant la durée de l'étude.
IC : intervalle de confiance.

NC : Non calculé (l'absence de cas dans le groupe vaccinal et le groupe contrôle ne permet pas de calculer VE ni IC)
*Les résultats combinés de CYD14, 15 et 23 doivent être interprétés avec précaution en raison des différences dans le test de confirmation de la dengue et dans la définition de syndrome fébrile aigu entre CYD14/15 et CYD23.

Les quatre sérotypes ont contribué à l'efficacité vaccinale (EV) globale. Les données sont limitées car le statut immunologique à l'inclusion a été initialement collecté dans un sous-groupe limité de sujets. L'EV contre les DVC symptomatiques dues au sérotype 1 [76,8 (46,1 ; 90,0)] et au sérotype 2 [55,5 (-15,5 ; 82,8)] a tendance à être plus faible par rapport aux sérotypes 3 [89,6 (63,7 ; 97,0)] et au sérotype 4 [96,5 (73,4 ; 99,5)] sur la période de 25 mois après la première injection, chez les sujets âgés de 6 à 16 ans séropositifs à l'inclusion (sous-groupe d'immunogénicité des études CYD14, CYD15 et CYD23).

L'efficacité a tendance à être légèrement inférieure chez les enfants âgés de 6 à 8 ans par rapport aux enfants âgés de 9 à 16 ans.

*EV contre les cas de DVC nécessitant une hospitalisation et de DVC sévères chez les sujets âgés de 6 à 16 ans*

Chez les sujets âgés de 6 à 16 ans, séropositifs au virus de la dengue à l'inclusion (sous-groupe évaluant l'immunogénicité), deux cas de DVC cliniquement sévères dans l'étude CYD14 et un cas dans l'étude CYD15 ont été rapportés sur la période de 25 mois suivant la première injection dans le groupe contrôle dans chacune des études (CYD14 et CYD15) comparativement à aucun dans le groupe vaccinal. Huit cas de DVC nécessitant une hospitalisation dans l'étude CYD14 ont été rapportés dans le groupe contrôle contre un cas dans le groupe vaccinal et deux cas de DVC nécessitant une hospitalisation dans l'étude CYD15 ont été rapportés dans le groupe contrôle contre aucun dans le groupe vaccinal. Ces données ne sont pas concluantes en raison du faible nombre de cas dans le sous-groupe évaluant l'immunogénicité.

L'efficacité a été évaluée dans les zones d'endémie modérées à élevées. Le niveau de la protection ne peut pas être extrapolée à d'autres situations épidémiologiques.

*Données d'efficacité clinique chez les sujets âgés de 17 à 45 ans vivant dans des zones endémiques*

Aucune étude d'efficacité clinique n'a été menée chez des sujets de 17 à 45 ans vivant dans des zones endémiques. L'efficacité clinique du vaccin est basée sur l'extrapolation des données d'immunogénicité (voir ci-dessous, rubrique Données d'immunogénicité chez les sujets âgés de 18 à 45 ans vivant dans des zones endémiques).

*Protection à long terme*

Des données limitées suggèrent une tendance à la baisse de l'efficacité au fil du temps. Au cours des 2 dernières années de suivi (Année 5 et 6) suivant la dose initiale, l'efficacité du vaccin contre la DVC symptomatique (sous-groupe d'immunogénicité, études CYD14+CYD15 combinées) était de 14,6 % (IC à 95 % : -74,7 ; 58,3) chez les sujets âgés de 6 à 16 ans avec un antécédent d'infection par le virus de la dengue. La persistance de l'efficacité peut varier selon les situations épidémiologiques.

Immunogénicité

Aucun corrélat immunologique de protection n'a été établi. Au cours du développement clinique, des données d'immunogénicité ont été recueillies chez un total de 7262 sujets âgés de 9 mois à 60 ans ayant reçu au moins une dose du vaccin.

Sur ces sujets, 3498 sujets au total âgés de 6 ans à 45 ans vivant dans des zones endémiques et immunisés contre la dengue ont reçu au moins une dose de Dengvaxia. La majorité des sujets étaient âgés de 6 à 17 ans (n = 2836).

Au cours du développement clinique, les titres d'anticorps neutralisants contre chaque sérotype étaient mesurés par le test de séroneutralisation par réduction des plages de lyse (PRNT) et présentés sous forme de moyennes géométriques des titres (MGT).

Dans les tableaux ci-dessous, le statut sérologique pour le virus de la dengue à l'inclusion (avant la première injection) était défini comme suit :

- séropositivité pour le virus de la dengue en cas de titre PRNT50 ≥ 10 [1/dil] (limite inférieure de quantification, LIQ) contre au moins un sérotype ;
- séronégativité pour le virus de la dengue en cas de titre PRNT50 < à la limite inférieure de quantification contre l'un des quatre sérotypes.

*Données d'immunogénicité pour les sujets âgés de 6 à 8 ans dans les zones endémiques.*

Les MGTs à l'inclusion et à 28 jours après la 3ème dose chez les sujets âgés de 6 à 8 ans dans l'étude CYD14 sont présentés dans le tableau 4.

**Tableau 4 : Immunogénicité chez les sujets séropositifs au virus de la dengue âgés de 6 à 8 ans vivant dans des zones endémiques, dans l'étude CYD14.**

| | | Sérotype 1 | | Sérotype 2 | | Sérotype 3 | | Sérotype 4 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Étude** | **N** | **MGT avant la dose 1 (IC 95 %)** | **MGT après la dose 3 (IC 95 %)** | **MGT avant la dose 1 (IC 95 %)** | **MGT après la dose 3 (IC 95 %)** | **MGT avant la dose 1 (IC 95 %)** | **MGT après la dose 3 (IC 95 %)** | **MGT avant la dose 1 (IC 95 %)** | **MGT après la dose 3 (IC 95 %)** |
| **CYD14** | 485 | 80,8 (57,3 ; 114) | 203 (154 ; 268) | 118 (86,0 ; 161) | 369 (298 ; 457) | 105 (75,5 ; 145) | 316 (244 ; 411) | 48,4 (37,2 ; 63,0) | 175 (145 ; 211) |

N : nombre de sujets pour lesquels le titre d'anticorps pour le critère d'immunogénicité pertinent était disponible.
Les sujets séropositifs pour le virus de la dengue correspondent aux sujets ayant des titres ≥ LIQ contre au moins un sérotype du virus de la dengue à l'inclusion.
IC : Intervalle de Confiance.
CYD14 : Indonésie, Malaisie, Philippines, Thaïlande, Vietnam.

*Données d'immunogénicité chez les sujets âgés de 9 à 17 ans vivant dans des zones endémiques*

Les MGTs à l'inclusion et à 28 jours après la 3ème dose chez les sujets âgés de 9 à 16 ans dans les études CYD14 et CYD15 sont présentées dans le tableau 5.

**Tableau 5 : Immunogénicité chez les sujets âgés de 9 à 16 ans séropositifs pour le virus de la dengue, vivant dans des zones endémiques et inclus dans les études CYD14 et CYD15**

| | | Sérotype 1 | | Sérotype 2 | | Sérotype 3 | | Sérotype 4 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Étude** | **N** | **MGT avant la dose 1 (IC 95 %)** | **MGT après la dose 3 (IC 95 %)** | **MGT avant la dose 1 (IC 95 %)** | **MGT après la dose 3 (IC 95 %)** | **MGT avant la dose 1 (IC 95 %)** | **MGT après la dose 3 (IC 95 %)** | **MGT avant la dose 1 (IC 95 %)** | **MGT après la dose 3 (IC 95 %)** |
| **CYD14** | 485 | 167 (138 ; 202) | 437 (373 ; 511) | 319 (274 ; 373) | 793 (704 ; 892) | 160 (135 ; 190) | 443 (387 ; 507) | 83.8 (72,0 ; 97,6) | 272 (245 ; 302) |
| **CYD15** | 1048 | 278 (247 ; 313) | 703 (634 ; 781) | 306 (277 ; 338) | 860 (796 ; 930) | 261 (235 ; 289) | 762 (699 ; 830) | 73.3 (66,6 ; 80,7) | 306 (286 ; 328) |

N : nombre de sujets pour lesquels le titre d'anticorps pour le critère d'immunogénicité pertinent était disponible.
Les sujets séropositifs pour le virus de la dengue correspondent aux sujets ayant des titres ≥ LIQ contre au moins un sérotype du virus de la dengue à l'inclusion.
IC : intervalle de confiance.
CYD14 : Indonésie, Malaisie, Philippines, Thaïlande, Vietnam.
CYD15 : Brésil, Colombie, Honduras, Mexique, Porto-Rico.

*Données d'immunogénicité chez les sujets âgés de 18 à 45 ans vivant dans des zones endémiques*

L'immunogénicité de la formulation finale du vaccin dengue CYD, chez les adultes âgés de 18 à 45 ans vivant dans les zones endémiques, a été évaluée au cours de trois études, toutes menées dans la région Asie-Pacifique (CYD22 au Vietnam, CYD28 à Singapour et CYD47 en Inde).
Les MGTs à l'inclusion et à 28 jours après la 3ème dose chez les sujets âgés de 18 à 45 ans sont présentées dans le tableau 6.

**Tableau 6 : Immunogénicité chez les sujets séropositifs pour le virus de la dengue âgés de 18 à 45 ans vivant dans des zones endémiques**

| | | Sérotype 1 | | Sérotype 2 | | Sérotype 3 | | Sérotype 4 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Étude** | **N** | **MGT avant la dose 1 (IC 95 %)** | **MGT après la dose 3 (IC 95 %)** | **MGT avant la dose 1 (IC 95 %)** | **MGT après la dose 3 (IC 95 %)** | **MGT avant la dose 1 (IC 95 %)** | **MGT après la dose 3 (IC 95 %)** | **MGT avant la dose 1 (IC 95 %)** | **MGT après la dose 3 (IC 95 %)** |
| **CYD22** | 19 | 408 (205 ; 810) | 785 (379 ; 1626) | 437 (240 ; 797) | 937 (586 ; 1499) | 192 (117 ; 313) | 482 (357 ; 651) | 86.5 (41,2 ; 182) | 387 (253 ; 591) |
| **CYD28** | 66 | 59.8 (36,8 ; 97,4) | 235 (135 ; 409) | 67.1 (40,9 ; 110) | 236 (144 ; 387) | 48.4 (32,9 ; 71,0) | 239 (166 ; 342) | 22.1 (14,7 ; 33,4) | 211 (155 ; 287) |
| **CYD47** | 109 | 324 (236 ; 445) | 688 (524 ; 901) | 363 (269 ; 490) | 644 (509 ; 814) | 394 (299 ; 519) | 961 (763 ; 1211) | 80.7 (613 ; 106) | 413 (331 ; 516) |

N : nombre de sujets pour lesquels le titre d'anticorps pour le critère d'immunogénicité pertinent était disponible.
Les sujets séropositifs pour le virus de la dengue correspondent aux sujets ayant des titres ≥ LIQ contre au moins un sérotype du virus de la dengue lors de l'inclusion.
IC : intervalle de confiance.
CYD28 : pays à faible endémie.
CYD22 : Vietnam ; CYD28 : Singapour ; CYD47 : Inde.

L'extrapolation de l'efficacité est basée sur les données présentées ci-dessus et l'ensemble des résultats. Les données d'immunogénicité issues des études menées chez des adultes âgés de 18 à 45 ans vivant dans des régions endémiques montrent qu'après administration de la 3ème dose, les MGT contre chaque sérotype sont généralement plus élevées chez les adultes que chez les enfants et adolescents inclus dans les études CYD14 et CYD15. Par conséquent, une protection est attendue chez les adultes vivant dans des zones endémiques, bien que l'ampleur de l'efficacité réelle par rapport à celle observée chez les enfants et les adolescents soit inconnue.

*Persistance à long terme des anticorps*

Les MGTs ont persisté après la dose 3 jusqu'à 5 ans chez le sujets âgés de 6 ans et plus dans les études CYD14 et CYD15. A l'année 5 après la troisième injection, les MGTs étaient toujours plus élevées que les MGTs avant la vaccination malgré une diminution des MGTs contre les quatre sérotypes par rapport aux MGTs après la dose 3. Les niveaux des MGTs dépendent de l'âge et du statut sérologique pour le virus de la dengue avant la vaccination.

L'effet d'une dose de rappel a été évalué chez des sujets âgés de 9 à 50 ans vivant en zone d'endémie après un schéma de 3 doses (études CYD63, CYD64, CYD65). Après le rappel, aucune augmentation ou une augmentation transitoire modeste des titres d'Ac neutralisants a été observée. L'effet de la dose rappel était variable selon les sérotypes et les études. Il existe un effet de rappel insuffisant/limité avec Dengvaxia qui n'est toujours pas compris en termes de mécanismes et d'implications cliniques.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Aucune étude pharmacocinétique n'a été menée.

## 5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études de toxicologie en administration répétée (incluant l'évaluation de la tolérance locale) et des fonctions de reproduction et de développement n'ont pas révélé de risque particulier pour l'Homme. Une étude de neurovirulence a montré que le vaccin dengue CYD n'est pas neurotoxique.

## 6 DONNÉES PHARMACEUTIQUES

### 6.1 Liste des excipients

Poudre :
Acides aminés essentiels dont phénylalanine
Acides aminés non essentiels
Chlorhydrate d'arginine
Saccharose
Tréhalose dihydraté
Sorbitol (E420)
Trométamol
Urée
Acide chlorhydrique et hydroxyde de sodium pour ajustement du pH

Solvant :
Chlorure de sodium
Eau pour préparations injectables

### 6.2 Incompatibilités

Dengvaxia ne doit pas être mélangé avec d'autres vaccins ou médicaments.

### 6.3 Durée de conservation

3 ans

Après reconstitution avec le solvant fourni, Dengvaxia doit être utilisé immédiatement.

### 6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler.

Conserver dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation après reconstitution de Dengvaxia, voir la rubrique 6.3.

### 6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

- Poudre (1 dose) en flacon (verre de type I) avec un bouchon (halobutyle) et une capsule de type flip-off (aluminium, polypropylène) + 0,5 mL de solvant en seringue préremplie (verre de type I) avec un bouchon-piston (halobutyle) et un capuchon (élastomère) avec 2 aiguilles séparées.

Boîte de 1 ou 10.

- Poudre (1 dose) en flacon (verre de type I) avec un bouchon (halobutyle) et une capsule de type flip-off (aluminium, polypropylène) + 0,5 mL de solvant en seringue préremplie (verre de type I) avec un bouchon-piston (halobutyle) et un capuchon (élastomère).

Boîte de 1 ou 10.

Les tip-caps (capuchons) des seringues préremplies contiennent un dérivé naturel de latex.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### 6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Éviter tout contact avec des désinfectants car ils peuvent inactiver les virus vaccinaux.

Dengvaxia doit être reconstitué avant administration.

Reconstituer Dengvaxia en transférant la totalité du solvant (solution de chlorure de sodium à 0,4 %) de la seringue préremplie portant une étiquette bleue dans le flacon de poudre lyophilisée muni d'une capsule de type flip-off de couleur vert jaunâtre.

1. Fixer une aiguille stérile sur la seringue préremplie pour le transfert du solvant. L'aiguille doit être fixée fermement sur la seringue en la faisant tourner d'un quart de tour.

2. Transférer la totalité du contenu de la seringue préremplie dans le flacon contenant la poudre.

3. Agiter doucement le flacon jusqu'à dissolution complète de la poudre.

La suspension doit être examinée avant l'administration. Après reconstitution, Dengvaxia se présente sous forme de liquide incolore limpide contenant éventuellement des particules blanches à transparentes (de nature endogène).

Après dissolution complète, prélever dans la même seringue une dose de 0,5 mL de la suspension reconstituée. Fixer une nouvelle aiguille stérile à la seringue pour l'injection.

Après reconstitution avec le solvant fourni, Dengvaxia doit être utilisé immédiatement.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## 7 TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Sanofi Pasteur, 14 Espace Henry Vallée, 69007 Lyon, France

## 8 NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/18/1338/001
EU/1/18/1338/002
EU/1/18/1338/003
EU/1/18/1338/004

## 9 DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de la première autorisation : 12 décembre 2018

Date de renouvellement de l'autorisation : 11 août 2023

## 10 DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

08/2023

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu.