

NOTA TÉCNICA

Serie Nota Técnica N° 07-2024

Setiembre 2024

Perfil de seguridad de la vacuna contra el dengue TAK-003 (Qdenga®)



NOTA TÉCNICA N° 07-2024-SDETS-CETS/INS: Perfil de seguridad de la vacuna contra el dengue TAK-003 (Qdenga®)

POBLACIÓN: Población sana ≥ 4 años de edad. Con especial atención a grupos etarios, principalmente a aquellas personas de 6 a 16 años.

TECNOLOGÍA: TAK-003 (Qdenga®)

FECHA: 13 de setiembre de 2024

I. ANTECEDENTES

- El presente informe se efectúa a solicitud de la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública del Ministerio de Salud.
- El objetivo fue sintetizar la evidencia científica disponible respecto al perfil de seguridad de la vacuna contra el dengue TAK-003 (Qdenga®) en población sana ≥ 4 años de edad. Con especial atención a grupos etarios, principalmente a aquellas personas de 6 a 16 años.

II. INTRODUCCIÓN

En agosto del 2024, el Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud (CETS) publicó una Nota Técnica sobre la eficacia, seguridad y recomendaciones de uso de la vacuna TAK-003 (Qdenga®) contra el dengue en mayor de 4 años (NT - N°06-2024), con el objetivo de brindar evidencia para la toma de decisiones sobre el uso de esta vacuna en el contexto peruano.

Recientemente se ha reportado la frecuencia de eventos adversos con el uso de esta vacuna en la región latinoamericana posterior a su comercialización y aprobación por las agencias reguladoras de medicamentos de países como Argentina y Brasil. En consecuencia, se hace necesario actualizar la información correspondiente a la vacuna TAK-003 (Qdenga®).

III. ANÁLISIS**A. MÉTODOS****1. Pregunta de interés**

En la población sana ≥ 4 años de edad, ¿Cuál es el perfil de seguridad de la vacuna contra el **dengue TAK-003 (Qdenga®)** para la prevención de la enfermedad por virus del dengue?

Tabla 1. Pregunta:

| | |
|--------------|--|
| Población | Población sana y ≥ 4 años de edad. Con especial atención a grupos etarios, principalmente a aquellas personas de 6 a 16 años. |
| Intervención | Vacunación con TAK-003 (Qdenga®) <ul style="list-style-type: none">• Esquema de dos dosis (0 y 3 meses) |
| Desenlaces | Seguridad: <ul style="list-style-type: none">• Proporción de participantes con eventos adversos serios, severos o graves.• Proporción de participantes con eventos adversos de reactogenicidad (eventos adversos locales y sistémicos).• Otros eventos adversos. |

2. Criterios de elegibilidad

Los criterios de selección de los estudios fueron los siguientes:

- Ensayo clínico aleatorizado y controlado con placebo que haya reportado datos para desenlaces de seguridad por grupos etarios.
- Estudios, reportes o documentos sobre datos de vigilancia respecto a los eventos adversos de la vacuna contra el dengue TAK-003 realizados por los ministerios de salud de los países de Argentina y Brasil, sus organismos de salud correspondientes o utilizando sus fuentes de información públicas.

3. Métodos para la búsqueda e identificación de la evidencia

Se realizaron búsquedas en las siguientes fuentes de información:

- Documentos de síntesis de evidencia del Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud (CETS) del Instituto Nacional de Salud (INS) del Perú sobre la vacuna TAK-003.
- Fuentes oficiales, páginas de los Ministerios de Salud de Argentina y Brasil, incluyendo los siguientes:
 - Agencias reguladoras de medicamentos de Argentina (ANMAT) y Brasil (AMVISA)
 - Oficinas de epidemiología o centros para la prevención y control de enfermedades (CDC) de Argentina y Brasil
 - Páginas de los ministerios de salud de Argentina y Brasil
- Páginas web de la Organización Mundial de la Salud

La fecha de última búsqueda fue el 12 de setiembre de 2024.

4. Selección de los estudios y extracción de los datos

La selección de la información fue realizada por una revisora. La extracción de los datos fue efectuada por una revisora empleando un formulario de datos elaborado para este informe.

5. Síntesis de los datos

Se realizó una síntesis narrativa de los resultados y se presentó mediante tablas, cuando fue posible. Además, cuando fue posible y los documentos reportaron los datos de incidencia necesarios, se calcularon riesgos relativos (RR) y sus respectivos intervalos de confianza al 95% (IC 95%) para desenlaces dicotómicos utilizando el programa STATA v17.

6. Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios incluidos

No se realizó una evaluación de riesgos de sesgos estructurada para esta Nota Técnica dada la urgencia del requerimiento de los datos. Sin embargo, se describió las limitaciones reportadas por documentos de síntesis de evidencia de CETS sobre esta vacuna publicado previamente.

B. RESULTADOS

1. Perfil de seguridad de la Vacuna TAK-003 (Qdenga) versus placebo reportada por ensayos clínicos aleatorizados.

De los cuatro ensayos clínicos aleatorizados reportados en la NT N°06-2024 (“Eficacia, seguridad y recomendaciones de uso de la vacuna contra el dengue TAK-003”), solo uno de ellos reportó resultados para desenlaces de seguridad según grupos etarios: DEN-301 **TIDES** (NCT2747927).

Tabla 2. Ensayo clínico aleatorizado para TAK-003 (Qdenga®) versus placebo

| ID del estudio | Fase | Población | Reportes identificados / seguimiento post 2° dosis) |
|--|--------|-----------------------------------|--|
| DEN-301 TIDES NCT02747927 | Fase 3 | 4-16 años Latinoamérica y Asia | Biswal 2019 (10) / 12 meses Biswal 2020 (11) / 18 meses López-Medina 2022 (12) / 24 meses Rivera 2022 (13) / 36 meses Tricou, 2024 (14) / 56 meses |

*48 meses posteriores a la 1° dosis

Las características de este ECA son las siguientes:

Tabla 3. Características del ensayo clínico incluido

| Estudio | DEN-301 |
|-------------------------|--|
| Diseño / Registro | ECA fase 3 (Estudio DEN-301, TIDES) NCT02747927 |
| Periodo de enrolamiento | Del 07/09/2016 al 11/07/2018 (aprox. 2 años) |
| Lugar | Brasil, Colombia, República Dominicana, Nicaragua, Panamá, Filipinas, Sri Lanka y Tailandia |
| Población | N=20099 (aleatorizados) N=20067 (analizados), niños y adolescentes de 4 a 16 años de edad y sanos. TAK-003 (n=13401) Edad, media (DE): 9.6 (3.36) Sexo masculino: 50.3% Latinoamérica: 53.6% Asia-Pacífico: 46.4% Placebo (n=6698) Edad, media (DE): 9.6 (3.34) Sexo masculino: 51% Latinoamérica: 53.4% Asia-Pacífico: 46.6% |
| Intervención | TAK-003 (n=13401), 2 dosis de 0.5 mL, vía subcutánea, una vez en el día 1 y el día 90. Recibieron 2 dosis: 98% Potencia de la vacuna (Log10 UFP por dosis): Serotipo 1: 3.6 Serotipo 2: 4.0 Serotipo 3: 4.6 Serotipo 4: 5.1 |
| Comparador | Placebo (n=6698) Solución salina, 0.5mL, vía subcutánea, una vez el día 1 y el día 90 Recibieron 2 dosis: 98% |
| Desenlaces reportados | Periodo de seguimiento: 54 meses posteriores a la 2° dosis - Dengue confirmado virológicamente - Hospitalización por dengue confirmado virológicamente - Fiebre hemorrágica por dengue |

| Estudio | DEN-301 |
|----------------|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> - Dengue grave - Eventos adversos serios (19-36 meses post 2° dosis) - Mortalidad (19-36 meses post 2° dosis) |
| Financiamiento | Takeda Vaccines; Takeda Pharmaceuticals International AG |

La Nota Técnica N°06-2024 (“Eficacia, seguridad y recomendaciones de uso de la vacuna contra el dengue TAK-003”) publicada previamente por CETS reportó que A pesar del cegamiento, es probable que los participantes y los investigadores identificaran la intervención recibida.

A continuación, se reportan los efectos en los eventos adversos del uso de la vacuna TAK-003 en comparación con placebo para el subgrupo de personas con antecedente de infección por dengue (seropositivos) y sin antecedente de infección por dengue (seronegativos) descritos en el ECA DEN-301 **TIDES**:

Tabla 4. Resultados por grupo etario para aquellas personas con antecedente de infección por dengue (Seropositivos)

| Desenlaces (seguimiento) | Resultado de la frecuencia por grupo etario (TAK-003 vs placebo) | | |
|--|---|--|--|
| | 4 a 5 años | 6 a 11 años | 12 a 16 años |
| Eventos adversos severo/ grave (28 días) | 0/200 (0%) vs 0/97 (0%) RR: no calculable | 3/1013 (0.3%) vs 0/516 (0%) RR: 3.57 IC 95%: 0.18 a 68.96 Interpretación: el riesgo de este evento es estadísticamente similar a placebo. | 3/710 (0.4%) vs 0/347 (0%) RR: 3.43 IC 95%: 0.18 a 66.15 Interpretación: el riesgo de este evento es estadísticamente similar a placebo. |
| Eventos adversos locales (7 días) | 58/197 (29.4%) vs 20/97 (20.6%) RR: 1.43 IC 95%: 0.91 a 2.23 Interpretación: el riesgo de este evento es estadísticamente similar a placebo. | 365/1002 (36.4%) vs 136/510 (26.7%) RR: 1.37 IC 95%: 1.16 a 1.61 Interpretación: el riesgo de este evento es 37% mayor en comparación a placebo. | 251/706 (35.6%) vs 78/343 (22.7%) RR: 1.56 IC 95%: 1.26 a 1.95 Interpretación: el riesgo de este evento es 56% mayor en comparación a placebo. |
| Eventos adversos sistémicos (14 días) | 69/197 (35.0%) vs 30/97 (30.9%) RR: 1.13 IC 95%: 0.80 a 1.61 | 412/1003 (41.1%) vs 200/510 (39.2%) RR: 1.05 IC 95%: 0.92 a 1.19 | 327/707 (46.3%) vs 135/343 (39.4%) RR: 1.18 IC 95%: 1.01 a 1.37 Interpretación: el riesgo de este |

| | Interpretación: el riesgo de este evento es estadísticamente similar a placebo. | Interpretación: el riesgo de este evento es estadísticamente similar a placebo. | evento es 18% mayor en comparación a placebo. |
|---|---|---|--|
| Eventos adversos sistémicos relacionados con la vacuna (14 días) | 50/197 (25.4%) vs 20/97 (20.6%) RR: 1.23 IC 95%: 0.78 a 1.95 Interpretación: el riesgo de este evento es estadísticamente similar a placebo. | 298/1003 (29.7%) vs 151/510 (29.6%) RR: 1.00 IC 95%: 0.85 a 1.18 Interpretación: el riesgo de este evento es estadísticamente similar a placebo. | 248/707 (35.1%) vs 100/343 (29.2%) RR: 1.20 IC 95%: 0.99 a 1.46 Interpretación: el riesgo de este evento es estadísticamente similar a placebo. |
| Cualquier evento adverso (28 días) | 54/200 (27%) vs 29/97 (29.9%) RR: 0.90 IC 95%: 0.62 a 1.32 Interpretación: el riesgo de este evento es estadísticamente similar a placebo. | 180/1013 (17.8%) vs 91/516 (17.6%) RR: 1.01 IC 95%: 0.80 a 1.27 Interpretación: el riesgo de este evento es estadísticamente similar a placebo. | 121/710 (17%) vs 63/347 (18.2%) RR: 0.94 IC 95%: 0.71 a 1.24 Interpretación: el riesgo de este evento es estadísticamente similar a placebo. |
| <p>Abreviaturas: RR: Riesgo relativo; IC 95%: Intervalo de confianza al 95%.</p> <p>Nota: resaltados en negrita se presentan los resultados para los que se reportaron diferencias estadísticamente significativas. Se calcularon los Riesgos Relativos para todos los desenlaces y grupos etarios utilizando el programa estadístico STATA v17.</p> <p>Definiciones de los desenlaces:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eventos adversos severo/ grave: Suceso o efecto médico adverso que, en cualquier dosis, resulte en la muerte, ponga en peligro la vida, requiera hospitalización o prolongación de una hospitalización existente, resulte en discapacidad/incapacidad persistente o significativa, sea una anomalía congénita/defecto de nacimiento o sea médicamente importante debido a otras razones distintas a los criterios de locales o sistémicos. • Eventos adversos locales: Dolor, eritema, hinchazón. • Eventos adversos sistémicos en < 6 años: Fiebre, irritabilidad/inquietud, somnolencia y pérdida de apetito. • Eventos adversos sistémicos en ≥ 6 años: Fiebre, cefalea, astenia, malestar y mialgia. • Eventos adversos sistémicos relacionados con la vacuna: Evento médico adverso que debe tener una relación causal con la administración de la vacuna de ensayo. | | | |

Tabla 5. Resultados por grupo etario para aquellas personas sin antecedente de infección por dengue (Seronegativos)

| Desenlaces (seguimiento) | Resultado de la frecuencia por grupo etario (TAK-003 vs placebo) | | |
|--|---|---|---|
| | 4 a 5 años | 6 a 11 años | 12 a 16 años |
| Eventos adversos severo/ grave (28 días) | 0/141 (0%) vs 0/72 (0%) RR: no calculable | 4/456 (0.9%) vs 0/217 (0%) RR: 4.29 IC 95%: 0.23 a 79.39 Interpretación: el riesgo de este evento es estadísticamente similar a placebo. | 0/143 (0%) vs 0/80 (0%) RR: no calculable |
| Eventos adversos locales (7 días) | 48/134 (35.8%) vs 23/72 (31.9%) RR: 1.12 IC 95%: 0.75 a 1.68 Interpretación: el riesgo de este evento es estadísticamente similar a placebo. | 181/454 (39.9%) vs 61/215 (28.4%) RR: 1.41 IC 95%: 1.10 a 1.79 Interpretación: el riesgo de este evento es 41% mayor en comparación a placebo. | 64/140 (45.7%) vs 20/80 (25.0%) RR: 1.83 IC 95%: 1.20 a 2.78 Interpretación: el riesgo de este evento es 83% mayor en comparación a placebo. |
| Eventos adversos sistémicos (14 días) | 40/134 (29.9%) vs 21/72 (29.2%) RR: 1.02 IC 95%: 0.66 a 1.60 Interpretación: el riesgo de este evento es estadísticamente similar a placebo. | 182/454 (40.1%) vs 78/215 (36.3%) RR: 1.10 IC 95%: 0.90 a 1.36 Interpretación: el riesgo de este evento es estadísticamente similar a placebo. | 75/140 (53.6%) vs 36/80 (46.3%) RR: 1.19 IC 95%: 0.89 a 1.56 Interpretación: el riesgo de este evento es estadísticamente similar a placebo. |
| Eventos adversos sistémicos relacionados con la vacuna (14 días) | 24/134 (17.9%) vs 13/72 (18.1%) RR: 0.99 IC 95%: 0.54 a 1.83 Interpretación: el riesgo de este evento es estadísticamente similar a placebo. | 140/454 (30.8%) vs 55/215 (25.6%) RR: 1.21 IC 95%: 0.92 a 1.57 Interpretación: el riesgo de este evento es estadísticamente similar a placebo. | 60/140 (42.9%) vs 31/80 (35.1%) RR: 1.11 IC 95%: 0.79 a 1.55 Interpretación: el riesgo de este evento es estadísticamente similar a placebo. |

| | | | |
|---|---|--|---|
| <p>Cualquier evento adverso (28 días)</p> | <p>34/141 (24.1%) vs 13/72 (18.1%)</p> <p>RR: 1.34 IC 95%: 0.75 a 2.37</p> <p>Interpretación: el riesgo de este evento es estadísticamente similar a placebo.</p> | <p>73/456 (16%) vs 39/217 (18%)</p> <p>RR: 0.89 IC 95%: 0.63 a 1.27</p> <p>Interpretación: el riesgo de este evento es estadísticamente similar a placebo.</p> | <p>25/143 (17.5%) vs 14/80 (17.5%)</p> <p>RR: 1.00 IC 95%: 0.55 a 1.81</p> <p>Interpretación: el riesgo de este evento es estadísticamente similar a placebo.</p> |
| <p>Abreviaturas: RR: Riesgo relativo; IC 95%: Intervalo de confianza al 95%</p> <p>Nota: resaltados en negrita se presentan los resultados para los que se reportaron diferencias estadísticamente significativas.</p> <p>Definiciones de los desenlaces:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eventos adversos severo/ grave: Suceso o efecto médico adverso que, en cualquier dosis, resulte en la muerte, ponga en peligro la vida, requiera hospitalización o prolongación de una hospitalización existente, resulte en discapacidad/incapacidad persistente o significativa, sea una anomalía congénita/defecto de nacimiento o sea médicamente importante debido a otras razones distintas a los criterios de locales o sistémicos. • Eventos adversos locales: Dolor, eritema, hinchazón • Eventos adversos sistémicos en < 6 años: Fiebre, irritabilidad/inquietud, somnolencia y pérdida de apetito. • Eventos adversos sistémicos en ≥ 6 años: Fiebre, cefalea, astenia, malestar y mialgia. • Eventos adversos sistémicos relacionados con la vacuna: Evento médico adverso que tiene que tener una relación causal con la administración de la vacuna de ensayo. | | | |

Respecto a estos resultados, en general, se observó una tendencia a que los eventos adversos con el uso de la vacuna TAK-003 fueron incrementándose en frecuencia a medida que aumentaba la edad. Se reportaron resultados estadísticamente significativos a partir de los 6 años para algunos eventos adversos y sobre todo para el grupo de personas de 12 a 16 años. Sin embargo, es necesario considerar que, si bien no hubo diferencias estadísticamente significativas para todos los grupos, entre aquellas personas que recibieron la vacuna y aquellas que recibieron placebo, se observa una mayor frecuencia de eventos adversos, tanto severos como sistémicos y locales.

2. Perfil de seguridad de la Vacuna TAK-003 (Qdenga) reportada por países latinoamericanos u organismos internacionales de salud

2.1 Agencias reguladoras de medicamentos

Argentina

En Argentina, la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) reporta en su portal web que la vacuna TAK-003 fue registrada el 26 de abril de 2023, cuya ficha técnica menciona que los eventos adversos más comunes reportados en niños de 4 a 17 años fueron: fiebre (11%), infección de las vías respiratorias superiores (11%), rinofaringitis (6%), faringoamigdalitis (2%) y malestar similar a la gripe (1%). La ficha técnica de esta vacuna no reporta la frecuencia de eventos adversos según grupos etarios.

Brasil

En Brasil, la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA) reporta en su portal web que la vacuna TAK-003 fue registrada el 02 de marzo de 2023, cuya ficha técnica describe la frecuencia de eventos adversos de forma similar a la registrada por la ANMAT de Argentina. Sin embargo, la ficha técnica registrada en Brasil precisa que, en personas de 4 a 60 años, la frecuencia de reacciones anafilácticas es desconocida. La ficha técnica de esta vacuna no reporta la frecuencia de eventos adversos según grupos etarios.

2.2 Ministerios de Salud y reportes de las estrategias de vigilancia epidemiológica gubernamentales

Argentina

El ministerio de salud de Argentina, a través de la comisión nacional de inmunizaciones publicó el 11 de abril de 2024 un reporte de los eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización (ESAVI) con el uso de la vacuna TAK-003. El documento reportó que desde el 01 de noviembre de 2023 al 03 de abril de 2024 se han administrado 64 097 dosis de la vacuna contra el dengue. En el periodo comprendido del 24 de noviembre de 2023 al 22 de marzo de 2024, se han registrado 113 notificaciones de ESAVI, los cuales se distribuyeron de la siguiente manera:

Tabla 06. Distribución del tipo de ESAVI reportada por la comisión nacional de inmunizaciones del ministerio de salud de Argentina (periodo del 24 de noviembre de 2023 al 22 de marzo de 2024)

| Tipo de ESAVI | n | % |
|-----------------------|-----|---------|
| Errores programáticos | 6 | 5.31% |
| ESAVI leves | 100 | 88.49 % |
| ESAVI graves | 7 | 6.20 % |
| Total | 113 | 100 % |

En adición, en dicho documentó se reportó que el ESAVI más frecuente fue el síndrome febril agudo inespecífico (SFAI) ya que se registraron 36 eventos compatibles con un cuadro de dengue, es decir, fiebre, cefalea retro-ocular, mialgias, artralgias y *rash* (que corresponden a 73 casos por cada 100 000 dosis aplicadas de la vacuna). De los 36 eventos de SFAI registrados solo uno (01) fue clasificado como grave relacionado a la vacuna, debido a que requirió hospitalización, y se presentó en un adulto de 83 años.

Los eventos relacionados a alergias o síndromes de hipersensibilidad fueron el segundo más frecuente grupo de ESAVI ya que se registraron 13 reacciones alérgicas (que corresponden a 30 casos por cada 100 000 dosis aplicadas de la vacuna). De las 13 reacciones, dos (02) eventos fueron clasificados como graves y se presentaron en personas de 15 y 16 años. En adición, no se reportaron casos de anafilaxia.

Entre ESAVI menos frecuentes, se reportaron reacciones locales (que corresponden a 25.4 casos por cada 100 000 dosis aplicadas de la vacuna) y exantemas (que

corresponden a 18.5 casos por cada 100 000 dosis aplicadas de la vacuna); así como otros ESAVI menos frecuentes pero graves como 2 eventos de trombocitopenia (que corresponden a 4.6 casos por cada 100 000 dosis aplicadas de la vacuna) en una persona de 9 y 47 años, así como un (01) evento de lipotimia, y un (01) evento asociado a ansiedad por la vacunación.

Finalmente, este reporte técnico no proporcionó información sobre la frecuencia de los eventos adversos según grupos etarios a detalle.

Brasil

El ministerio de salud de Brasil publicó una nota técnica el 8 de marzo de 2024 (Nota Técnica N° 7/2024-CGFAM/DPNI/SVSA/MS) en la cual, a través de la Coordinación General de Farmacovigilancia del Departamento del Programa Nacional de Inmunizaciones Coordinación General de Farmacovigilancia, reportó que desde marzo de 2023 hasta el 04 de marzo de 2024 se han administrado 365 610 dosis de la vacuna contra el dengue. En dicho periodo se han registrado 529 notificaciones de ESAVI, los cuales se distribuyeron de la siguiente manera:

Tabla 07. Distribución del tipo de ESAVI reportada por la Coordinación General de Farmacovigilancia del Programa Nacional de Inmunizaciones Coordinación General de Farmacovigilancia del ministerio de salud de Brasil (periodo de marzo de 2023 hasta el 04 de marzo de 2024)

| Tipo de ESAVI | n | % | Coefficiente de notificación por cada 100 000 dosis aplicadas |
|-------------------------|-----|---------|---|
| Errores de inmunización | 65 | 12.29 % | 17.78 casos |
| ESAVI no grave | 431 | 81.27 % | 117.89 casos |
| ESAVI grave (no fatal) | 33 | 6.24 % | 9.03 casos |
| ESAVI grave (fatal) | 0 | 0 % | 0 casos |
| Total | 529 | 100 % | 144.69 casos |

Además, la nota técnica reportó que, de dichas notificaciones, independientemente de la severidad, fueron registradas 70 reacciones de hipersensibilidad (que corresponden a 19.15 casos por cada 100 000 dosis aplicadas de la vacuna), entre las cuales:

- Se presentaron 16 casos de anafilaxia (que corresponden a 4.38 casos por cada 100 000 dosis aplicadas de la vacuna)
- Se presentaron tres (03) casos de shock anafiláctico (que corresponden a 0.82 casos por cada 100 000 dosis aplicadas de la vacuna).

Dicho reporte también mencionó que ninguno de los casos de anafilaxia fue fatal y que la mayoría de los casos presentaron manifestaciones clínicas que involucraron, además de la piel y las mucosas, el sistema respiratorio (n=9), seguido del circulatorio (n=4) y gastrointestinal (n=4) como se muestra a continuación:

Tabla 08. Reporte del tipo de reacción de hipersensibilidad con el uso de la vacuna TAK-003 durante el periodo de marzo de 2023 hasta el 04 de marzo de 2024 en Brasil.

| Reacciones de hipersensibilidad | n | Incidencia por cada 100 000 dosis aplicadas |
|---------------------------------|----|---|
| Hipersensibilidad inmediata | 28 | 7.66 casos |
| Reacciones locales | 11 | 3.01 casos |
| Anafilaxia | 16 | 4.38 casos |
| • Shock anafiláctico | 3 | 0.82 casos |
| Urticaria | 10 | 2.74 casos |
| Hipersensibilidad tardía | 5 | 1.37 casos |
| Total | 70 | 19.15 casos |

Finalmente, este reporte técnico no proporcionó información sobre la frecuencia de los eventos adversos según grupos etarios.

2.3 Organismos internacionales de salud

Organización Mundial de la Salud (OMS)

Un informe de la OMS reporta que los eventos adversos más frecuentes relacionados a la vacuna TAK-003 fueron prurito en el sitio de inyección (0.7%), hematomas (0.6%) y pirexia (0.2%). Además, hace mención del reporte de 16 casos de anafilaxia en Brasil cuando se implementó la vacunación con la vacuna TAK-003, incluyendo 3 casos de shock anafiláctico. El informe de la OMS menciona que la ficha técnica de la vacuna TAK-003 describe las medidas de precaución para mitigar el riesgo de anafilaxia y se recomienda la actualización de la ficha técnica para incluir la anafilaxia como reacción adversa.

Organización Panamericana de la Salud (OPS)

La OPS recomienda que, en caso se considere llevar a cabo la implementación de la vacunación contra dengue con la vacuna TAK-003, se debe contar con personal calificado y con equipo adecuado en los puntos de vacunación para atender potenciales reacciones de hipersensibilidad y mantener la observación de los vacunados por 30 minutos. Además, indagar el antecedente de hipersensibilidad a otras vacunas o a una dosis previa de la misma.

2.4 Otros organismos

La Sociedad Argentina de Infectología menciona que los eventos adversos notificados con más frecuencia en sujetos entre los 4 y los 60 años fueron dolor en el sitio de la inyección (50%), cefalea (35%), mialgia (31%), eritema en el sitio de la aplicación (27%), malestar general (24%), astenia (20%) y fiebre (11%). Además, que los eventos adversos fueron menos frecuentes en la segunda dosis que después de la primera dosis.

Los datos de vigilancia pasiva en un centro de vacunación privado de Argentina reportaron, en el mes de noviembre y diciembre del 2023, 15 casos de exantema

cutáneo posterior a la aplicación de la vacuna TAK-003 con síntomas concomitantes más frecuentes: prurito, fiebre o febrícula, cefalea, dolor retro-ocular, astenia. Tres casos refirieron antecedente de dengue.

IV. CONCLUSIONES

- El objetivo fue sintetizar la evidencia científica disponible respecto al perfil de seguridad de la vacuna contra el dengue TAK-003 (Qdenga®) en población sana ≥ 4 años de edad. Con especial atención a grupos etarios, principalmente a aquellas personas de 6 a 16 años.
- TAK-003 (Qdenga®) es una vacuna tetravalente de virus atenuados que comprende 4 cepas del virus del dengue insertadas en el esqueleto del DENV-2. Se administra bajo un esquema de dos dosis (0 y 3 meses).
- En los documentos de síntesis de evidencia publicados por el CETS se identificó un (01) ensayo clínico aleatorizado (ECA) que comparó la vacuna TAK-003 (Qdenga®) frente a placebo y proporcionó información sobre el perfil de seguridad de la vacuna según grupos etarios. Además, se identificaron datos sobre ESAVI en fuentes oficiales en dos países de Latinoamérica: Argentina y Brasil, los cuales no reportaron resultados diferenciados para cada grupo etario de interés.
- El ECA incluyó personas de 4 a 16 años, en quienes se observó una tendencia a que la frecuencia de eventos adversos con el uso de la vacuna TAK-003 aumentaran conforme aumentaba la edad. El ECA reportó datos para los grupos etarios de personas entre 4 a 5 años, 6 a 11 años, y 12 a 16 años.
- El ECA reportó que al administrar la vacuna TAK-003, la frecuencia de eventos adversos severos/graves a 28 días en el subgrupo de personas de 6 a 11 años varió de 0.3% a 0.9% y para el subgrupo de personas de 12 a 16 años varió de 0% a 0.4%. Los autores no detallaron datos sobre el tipo de evento adverso severo presentado. En adición, el riesgo de eventos adversos locales a 7 días de seguimiento en personas de 6 a 11 años y 12 a 16 años fue estadísticamente mayor en comparación a placebo variando de 37% a 41% mayor y 56% a 83% mayor, respectivamente. Así mismo, los eventos adversos sistémicos a 14 días de seguimiento se presentaron sobre todo en personas de 12 a 16 años, en quienes el riesgo de presentarlos fue 18% mayor respecto al placebo. Finalmente, se observó una tendencia a que los eventos adversos con el uso de la vacuna TAK-003 fueron incrementándose en frecuencia a medida que aumentaba la edad. Si bien no hubo diferencias estadísticamente significativas para todos los grupos, entre aquellas personas que recibieron la vacuna y aquellas que recibieron placebo, se observa una mayor frecuencia de eventos adversos, tanto severos como sistémicos y locales.
- Las agencias reguladoras de medicamentos de Argentina y Brasil reportaron que, en personas de 4 a 17 años de edad, los eventos adversos más frecuentes posteriores a la aplicación de la vacuna TAK-003 fueron fiebre, infección de las vías respiratorias superiores, rinofaringitis, faringoamigdalitis y malestar similar a la gripe.
- El Ministerio de Salud de Argentina aplicó un total de 64 097 dosis de la vacuna TAK-003 durante el periodo del 01 de noviembre de 2023 al 03 de abril de 2024 y reportó como eventos adversos más frecuentes aquellos relacionados con el síndrome febril agudo inespecífico y en segundo lugar a eventos relacionados con alergias o síndromes de hipersensibilidad. Sin embargo, reportaron que no hubo registros sobre casos de anafilaxia. En contraste, el Ministerio de Salud de Brasil aplicó un total de 365 610 dosis

de la vacuna TAK-003 durante el periodo desde marzo de 2023 hasta el 04 de marzo de 2024 y reportó 16 casos de anafilaxia (4.38 casos por cada 100 000 dosis aplicadas de la vacuna) y 03 casos de shock anafiláctico (que corresponden a 0.82 casos por cada 100 000 dosis aplicadas de la vacuna), además ningún caso de anafilaxia fue fatal.

- La frecuencia de eventos de anafilaxia con el uso de otras vacunas según *la World Allergy Organization* se ha reportado en un rango de entre un caso por cada 100 000 dosis aplicadas a un caso por cada 1 000 000 dosis aplicadas. Además, revisiones narrativas como el estudio de Perea-Valle et al. 2022 describen incidencias variables de anafilaxia por tipo de vacuna. Por ejemplo, se reporta que la incidencia de anafilaxia con el uso de la vacuna contra la sarampión, rubeola, y parotiditis fue de 0.06 casos por cada 100 000 dosis a 5.14 casos por cada 1 000 000 de dosis aplicadas.
- La OMS hizo mención del reporte de casos de anafilaxia reportados por Brasil posterior al uso de la vacuna TAK-003 y propone que se debe considerar datos sobre seroprevalencia por edad y/o admisiones hospitalarias por dengue por edad. Además, la OPS recomienda contar con personal calificado y con equipo adecuado en los puntos de vacunación para atender potenciales reacciones de hipersensibilidad e indagar el antecedente de hipersensibilidad a otras vacunas o a una dosis previa de la misma.
- La implementación de las vacunas se basa en el adecuado balance entre los beneficios y los riesgos para la sociedad. Los eventos adversos, especialmente en menores de edad, de las vacunas deben ser identificados y controlados precozmente. Los datos sobre ESAVI proporcionados por países vecinos son aún iniciales y reportan datos del mundo real que permiten identificar hasta el momento que el riesgo de ESAVI no graves es probablemente alto y que existe la probabilidad, aunque mínima, de ESAVI graves como la anafilaxia.

V. REFERENCIAS

1. Nota Técnica N°6/2024. Eficacia, seguridad y recomendaciones de uso de la vacuna contra el dengue TAK-003. Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud. Instituto Nacional de Salud. [citado el 13 de setiembre de 2024]. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/ins/informes-publicaciones/5935106-nota-tecnica-sdets-cets-ins-n-06-2024-eficacia-seguridad-y-recomendaciones-de-uso-de-la-vacuna-contra-el-dengue-tak-003-qdenga>
2. Borja-Tabora C, Fernando L, Lopez Medina E, Reynales H, Rivera L, Saez-Llorens X, Sirivichayakul C, Yu D, Folschweiller N, Moss KJ, Rauscher M, Tricou V, Zhao Y, Biswal S. Immunogenicity, safety, and efficacy of a tetravalent dengue vaccine in children and adolescents: an analysis by age group. *Clin Infect Dis*. 2024:ciae369.
3. Biswal S, Reynales H, Saez-Llorens X, Lopez P, Borja-Tabora C, Kosalaraksa P, Sirivichayakul C, Watanaveeradej V, Rivera L, Espinoza F, Fernando L, Dietze R, Luz K, Venâncio da Cunha R, Jimeno J, López-Medina E, Borkowski A, Brose M, Rauscher M, LeFevre I, Bizjajeva S, Bravo L, Wallace D; TIDES Study Group. Efficacy of a Tetravalent Dengue Vaccine in Healthy Children and Adolescents. *N Engl J Med*. 2019;381(21):2009-2019.
4. Biswal S, Borja-Tabora C, Martinez Vargas L, Velásquez H, Theresa Alera M, Sierra V, et al. Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in healthy children aged 4-16 years: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl*. 2020;395(10234):1423-33.
5. López-Medina E, Biswal S, Saez-Llorens X, Borja-Tabora C, Bravo L, Sirivichayakul C, et al. Efficacy of a Dengue Vaccine Candidate (TAK-003) in Healthy Children and Adolescents 2 Years after Vaccination. *J Infect Dis*. 2022;225(9):1521-32.
6. Rivera L, Biswal S, Sáez-Llorens X, Reynales H, López-Medina E, Borja-Tabora C, et al. Three-year Efficacy and Safety of Takeda's Dengue Vaccine Candidate (TAK-003). *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2022;75(1):107-17.
7. Tricou V, Yu D, Reynales H, Biswal S, Saez-Llorens X, Sirivichayakul C, et al. Long-term efficacy and safety of a tetravalent dengue vaccine (TAK-003): 4-5-year results from a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Glob Health*. 2024;12(2):e257-70.
8. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. Argentina.gob.ar. 2023 [citado el 13 de setiembre de 2024]. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar>
9. Qdenga [Internet] Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. [citado el 13 de setiembre de 2024]. Disponible en: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/campanhas/dengue/vacinas-registradas>
10. Nota Técnica N°7/2024-CGFAM/DPNI/SVSA/MS. Ministério da Saúde. Secretaria de Viilancia em Saúde e Ambiente. Departamento do Prorama Nacional de Imunizações Coordenação-Geral de Farmacovigilância [citado el 13 de setiembre de 2024].
11. World Health Organization. Weekly epidemiological record. [citado el 13 de setiembre de 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/journals/weekly-epidemiological-record>

12. Documento sobre Vacunas para la Prevención del Dengue desarrollado en conjunto por SADI y SLAMVI. Comisión de Vacunas. Sociedad Argentina de Infectología. [citado el 13 de setiembre de 2024].
13. Castellano VE, Orduna T, Burgos F, Leiro V, Sosa N, Bonvehí P. Exantema luego de la aplicación de la vacuna para dengue (TAK003): primeros datos de vigilancia pasiva en un centro de vacunación privado de Argentina. Medicina (Buenos Aires) 2024.
14. Dreskin SC, Halsey NA, Kelso JM, Wood RA, Hummell DS, Edwards KM, et al. International Consensus (ICON): allergic reactions to vaccines. World Allergy Organ J. 2016 Sep 16;9(1):32. DOI: 10.1186/s40413-016-0120-5.
15. Perea-Valle Pablo, Delgado-Aguirre Carlos Julio, Villafuerte-Domínguez Belkis Grindeli, Río-Navarro Blanca Estela Del. Anafilaxia causada por vacunas. Rev. alerg. Méx. [revista en la Internet]. 2022 [citado 2024 Sep 14] ; 69(Suppl 1): 1-14. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2448-91902022000500001&lng=es. Epub 21-Mar-2022. <https://doi.org/10.29262/ram.v69isupl1.989>.

VI. IDENTIFICACIÓN DE LAS AUTORAS Y DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS

Autores

Nicole Villagaray Pacheco¹

Sergio Goicochea Lugo¹

¹ Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto Nacional de Salud.

Este informe fue realizado con financiamiento del Instituto Nacional de Salud.

La autora declara no tener conflictos de interés en relación a los contenidos de este documento.

Repositorio general de documentos técnicos CETS:

<https://www.gob.pe/institucion/ins/informes-publicaciones/tipos/219-notas-tecnicas>

NOTA: El Instituto Nacional de Salud es un Organismo Público Ejecutor del Ministerio de Salud del Perú dedicado a la investigación de los problemas prioritarios de salud y de desarrollo tecnológico. El Instituto Nacional de Salud tiene como mandato el proponer políticas y normas, promover, desarrollar y difundir la investigación científica-tecnológica y brindar servicios de salud en los campos de salud pública, control de enfermedades transmisibles y no transmisibles, alimentación y nutrición, producción de biológicos, control de calidad de alimentos, productos farmacéuticos y afines, salud ocupacional, protección del medio ambiente y salud intercultural, para contribuir a mejorar la calidad de vida de la población. A través de su Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP) participa en el proceso de elaboración de documentos técnicos, basados en la mejor evidencia disponible, que sirvan como sustento para la aplicación de intervenciones en Salud Pública, la determinación de Políticas Públicas Sanitarias y la Evaluación de Tecnologías Sanitarias.