

NOTA TÉCNICA

Serie Nota Técnica N° 06-2024

Agosto 2024

Eficacia, seguridad y recomendaciones de uso de la vacuna contra el dengue TAK-003 (Qdenga®)

(Actualización al 8 de agosto de 2024)



NOTA TÉCNICA N° 06-2024-SDETS-CETS/INS: Eficacia, seguridad y recomendaciones de uso de la vacuna contra el dengue TAK-003 (Qdenga®) (Actualización al 8 de agosto de 2024)

POBLACIÓN : Personas sanas ≥ 4 años de edad
TECNOLOGÍA : TAK-003 (Qdenga®)
FECHA : 8 de agosto de 2024

I. ANTECEDENTES

- El presente informe se efectúa a solicitud del Despacho Viceministerial de Salud Pública del Ministerio de Salud.
- El objetivo fue sintetizar la evidencia científica disponible respecto a la eficacia, seguridad y recomendaciones de uso de la vacuna contra el dengue TAK-003 (Qdenga®) en personas sanas ≥ 4 años de edad.

II. INTRODUCCIÓN

En Perú, el dengue es considerado una enfermedad endémica. Durante el año 2023, fenómenos climatológicos como el ciclón Yaku y el “Niño Costero” generaron condiciones climáticas propicias, con aumento de temperatura y precipitaciones, para la proliferación del vector *Aedes aegypti*. Según el Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades (CDC), en el año 2023 se notificaron 272 054 casos de dengue, cifra cuatro veces superior al número de casos notificados durante el año 2022 (1). Asimismo, en el transcurso del presente año, se han notificado hasta la semana epidemiológica número 30, 259502 casos de dengue a nivel nacional, lo cual representa un incremento notable en comparación con el número de casos notificados para el mismo periodo durante en el año 2023 (1).

En cuanto a su presentación clínica, el 86% de casos notificados en el 2023 correspondieron a dengue sin signos de alarma, mientras que 13.7% y 0.3% fueron casos con signos de alarma y dengue grave, respectivamente (1). La tasa de incidencia acumulada (TIA) nacional fue de 810.58 por 100 mil habitantes y 10 departamentos superaron el promedio nacional (Ucayali, Piura, Madre de Dios, Loreto, Ica, Tumbes, San Martín, Amazonas, Lambayeque y Huánuco) (2). Los serotipos circulantes de dengue a nivel nacional fueron DENV-1 y DENV-2, y, además, en Cajamarca y Lima se tuvo la circulación del serotipo DENV-3 (2).

Respecto al grupo etario, el 29.4% de casos notificados se presentaron en niños de 0 a 11 años (TIA: 679.97 por 100 mil) y adolescentes (TIA: 1005.1 por 100 mil); el 22.1% en adultos de 18 a 29 años (TIA: 914.1 por 100 mil); el 38.3% en adultos de 30-59 años (TIA: 816.15 por 100 mil); y el 10.3% en adultos de 60 años o más (TIA: 676.4 por 100 mil) (2). Asimismo, de un total de 441 defunciones a nivel nacional (letalidad del 0.16%), el 54.6% (n=241) se registraron en adultos mayores (letalidad de 0.86%), seguido del 47.8% (n=211) en adultos de 30-59 años (letalidad de 0.11%) y del 8.8% (n=39) en adultos de 18-29 años (letalidad de 0.06%) (2). Las defunciones se registraron en: Amazonas (n=1), Ancash (n=21), Cajamarca (n=2), Callao (n=2), Cusco (n=2), Ica (n=27), Junín (n=3), La Libertad (n=30), Lambayeque (n=27), Lima (n=71), Madre de Dios (n=2), Pasco (n=1), y Piura (n=25) (2).

En ausencia de un tratamiento antiviral específico contra el dengue, las estrategias de control se centran en la eliminación activa de criaderos de mosquitos, medidas de protección domiciliaria como repelentes y mosquiteros, y el uso controlado de insecticidas (3). Sin embargo, estas medidas demandan esfuerzos continuos y la participación constante de la comunidad para asegurar su eficacia (3,4). Por tanto, el desarrollo de vacunas que ofrezcan una protección duradera y efectiva contra el virus del dengue resulta fundamental para su prevención y control (4).

La vacuna Qdenga®, también denominada TAK-003, es una vacuna tetravalente viva, atenuada, que contiene cuatro cepas del virus del dengue: una cepa atenuada del serotipo 2 caracterizada molecularmente (TDV-2), y cepas recombinantes de los serotipos 2/1 (TDV-1), 2/3 (TDV-3) y 2/4 (TDV-4). La cepa vacunal del dengue serotipo 2 (TDV-2) se basa en el virus primario de riñón de perro atenuado derivado de laboratorio DENV-2 PDK-53 (cepa original: DENV-2 16681), aislado originalmente en Tailandia en 1964. Las cepas vacunales atenuadas para los serotipos 1, 3 y 4 del dengue fueron diseñadas mediante sustitución de los genes de la premembrana estructural (prM) y la envoltura (E) de TDV-2 con los genes prM y E de las cepas del virus del dengue, DENV-1 16007 (aislado en Tailandia en 1964), DENV-3 16562 (aislado en Filipinas en 1964), y virus DENV-4 1036 (aislado en Indonesia en 1976), respectivamente (5).

III. ANÁLISIS

A. MÉTODOS

EFICACIA Y SEGURIDAD

1. Preguntas PICO

- En población sana ≥ 4 años de edad, ¿la administración de la vacuna TAK-003 (Qdenga®) es eficaz y segura, comparada con placebo, para la prevención de la enfermedad por virus del dengue?
- En población sana ≥ 4 años de edad, ¿la administración de la vacuna TAK-003 (Qdenga®) es eficaz y segura, comparada con CYD-TDV (Dengvaxia®), para la prevención de la enfermedad por virus del dengue?

Tabla 1. Pregunta PICO: TAK-003 (Qdenga®) vs placebo o no vacunación.

Población	Población sana ≥ 4 años de edad
Intervención	Vacunación con TAK-003 (Qdenga®) en esquema de dos dosis (0 y 3 meses)
Comparador	Placebo o no administrar vacunación
Desenlaces	1) Eficacia y efectividad <ul style="list-style-type: none"> - Infección sintomática (cualquier severidad) - Hospitalización por dengue - Dengue grave - Mortalidad 2) Seguridad: <ul style="list-style-type: none"> - Proporción de participantes con eventos adversos serios - Proporción de participantes con eventos adversos de reactogenicidad (locales y sistémicos)
Subgrupos de interés	<ul style="list-style-type: none"> - Estado serológico inicial para virus dengue: seropositivos y seronegativos - Serotipo del virus del dengue

Tabla 2. Pregunta PICO: TAK-003 (Qdenga®) versus CYD-TDV (Dengvaxia®)

Población	Población sana ≥ 4 años de edad
Intervención	Vacunación con TAK-003 (Qdenga®) en esquema de dos dosis (0 y 3 meses)
Comparador	Vacunación con CYD-TDV(Dengvaxia®) en esquema de tres dosis (0, 6 y 12 meses)
Desenlaces	1) Eficacia y efectividad <ul style="list-style-type: none"> - Infección sintomática (cualquier severidad) - Hospitalización por dengue - Dengue grave - Mortalidad 2) Seguridad: <ul style="list-style-type: none"> - Proporción de participantes con eventos adversos serios - Proporción de participantes con eventos adversos de reactividad (locales y sistémicos)
Subgrupos de interés	<ul style="list-style-type: none"> - Estado serológico inicial para virus dengue: seropositivos y seronegativos - Serotipo del virus del dengue

2. Criterios de elegibilidad

Los criterios de selección de los estudios fueron los siguientes:

- Revisiones sistemáticas de ensayos clínicos controlados que reporten resultados para al menos uno de los desenlaces en la población de interés.
- Ensayos clínicos aleatorizados y controlados. En su ausencia, estudios observacionales tipo cohorte o caso-control, que reporten resultados para al menos uno de los desenlaces en la población de interés.
- Estudios publicados en idioma inglés y español.
- Se excluyeron cartas al editor, resúmenes de congresos, revisiones narrativas, estudios preclínicos (estudios *in vitro* o en modelos animales), estudios de modelamiento matemático y artículos de opinión.

3. Métodos para la búsqueda e identificación de la evidencia

La búsqueda inicial se efectuó en Medline (PubMed), EMBASE (Embase.com), Cochrane Library y LILACS (Biblioteca virtual en salud) hasta el 25 de enero de 2024, la presente actualización se realizó de la última fecha de búsqueda hasta el 8 de agosto de 2024. Las estrategias de búsqueda detalladas para las diferentes bases de datos pueden ser consultadas en el **Anexo 1**. Asimismo, se realizó una búsqueda en los siguientes recursos:

- Repositorio de revisiones sistemáticas sobre inmunización SYSVAC.
- Información disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA).
- Páginas web de la Organización Mundial de la Salud y de los Centros para la Prevención y Control de Enfermedades (CDC) de Estados Unidos.
- Página web del fabricante Takeda.

Finalmente, se verificó las referencias de los estudios identificados y se consultó estudios considerados en otras revisiones sistemáticas para identificar cualquier evidencia adicional.

4. Selección de los estudios y extracción de los datos

La selección de estudios fue desarrollada por un solo revisor de forma independiente y consideró una fase inicial de lectura de títulos y resúmenes, seguida de una fase de lectura a texto completo de las referencias potencialmente relevantes (**Anexo 2**). La extracción de datos fue efectuada por un revisor empleando un formulario de datos elaborado para este informe.

5. Síntesis de los datos

Los análisis estadísticos se realizaron en el programa Review Manager (RevMan) de la Colaboración Cochrane. Para los resultados dicotómicos, se utilizó el riesgo relativo con intervalo de confianza del 95%. Se extrajeron datos, de acuerdo con lo reportado en las publicaciones y fuentes de información identificadas. El resumen de la evidencia por cada desenlace, se presentó en tablas de Resumen de Hallazgos (6).

6. Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios incluidos

Se realizó la evaluación de riesgo de sesgo de los estudios incluidos utilizando la herramienta Riesgo de Sesgo (RoB 2.0) de la Colaboración Cochrane.

7. Evaluación de la certeza de la evidencia

La evaluación de la certeza de la evidencia se realizó según la metodología GRADE (6), tomando en cuenta los siguientes criterios: diseño del estudio, riesgo de sesgo, inconsistencia en los resultados, ausencia de evidencia directa, imprecisión, sesgo de publicación, tamaño de efecto, gradiente dosis-respuesta, y efecto de los potenciales factores de confusión residual (estos tres últimos valorados en estudios observacionales). De acuerdo con la metodología GRADE, existen 04 niveles para calificar la certeza de la evidencia (Tabla 3).

Tabla 3. Niveles de certeza de evidencia para los desenlaces, según la metodología GRADE.

Certeza de evidencia	Significado
Alta (⊕⊕⊕⊕)	Estamos muy seguros de que el efecto real de la intervención se aproxima al efecto estimado en los estudios. <i>“Al dar la intervención en lugar del comparador, estamos seguros que ...”</i>
Moderada (⊕⊕⊕○)	Confiamos moderadamente en la estimación del efecto: lo más probable es que el efecto real se aproxime al estimado en los estudios, pero es posible que sea sustancialmente diferente. <i>“Al dar la intervención en lugar del comparador, probablemente ...”</i>
Baja (⊕⊕○○)	Nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada: es posible que el efecto real se aproxime al estimado en los estudios, pero es probable que sea sustancialmente diferente. <i>“Al dar la intervención en lugar del comparador, podría ser que ...”</i>
Muy baja (⊕○○○)	Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto: lo más probable es que el verdadero efecto sea sustancialmente diferente del estimado en los estudios. <i>“Al dar la intervención en lugar del comparador, la evidencia es muy incierta sobre ...”</i>

RECOMENDACIONES DE USO

Para conocer las recomendaciones de uso de las vacunas contra dengue TAK-003 (Qdenga®) y CYD-TDV (Dengvaxia®) en países de América Latina, se realizó una

búsqueda directa en las páginas web de sus respectivos Ministerios de Salud. En adición, se consultó las páginas web de OMS y CDC de Estados Unidos para conocer las recomendaciones del Grupo de Expertos en Asesoramiento Estratégico sobre Inmunización (SAGE) y del Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización (ACIP), respectivamente.

B. RESULTADOS

EFICACIA Y SEGURIDAD

1. Vacuna TAK-003 (Qdenga) versus placebo

En la tercera actualización se identificó una revisión sistemática (RS) sobre efectividad de vacuna contra dengue y malaria publicada en marzo de 2024 (7), sin embargo, respecto a vacuna contra dengue TAK-003 (Qdenga®) que aborda la comparación de interés, solo incluyó un Ensayo Clínico Aleatorizado (ECA) que también fue identificado en la búsqueda de estudios primarios del presente informe, por lo que la RS se excluyó.

En la presente actualización, se identificaron dos estudios: una RS que evaluaba eficacia de la vacuna TAK-003 publicada en julio de 2024 (8) y un estudio transversal retrospectivo publicado (9), también, en el mismo mes. En el caso de la RS, se excluyó, ya que, contiene los mismos estudios incluidos en este documento y agrega estudios de fase I, sin cambios relevantes en los desenlaces ya reportados. Respecto al estudio transversal retrospectivo identificado, fue excluido, ya que no cumple con los criterios de inclusión y evalúa los datos del ensayo DEN-301 con un enfoque en la seguridad y eficacia según grupo etario sin llegar a encontrar hallazgos relevantes para el presente informe.

Respecto a la comparación de interés, se identificaron cuatro ensayos clínicos aleatorizados (Tabla 4) que evaluaron la vacuna TAK-003 en comparación con placebo, con resultados disponibles en 10 publicaciones y 01 registro de ensayo clínico (**Tabla 4**).

Tabla 4. Ensayos clínicos aleatorizados 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) / 54 meses
DEN-304 NCT03423173	Fase 3	18-60 años Estados Unidos	ClinicalTrials.gov (15) / 6 meses* Tricou, 2023 (16) / 6 meses*
DEN-315 NCT03341637	Fase 3	12-17 años México	Biswal 2021 (17) / 6 meses
DEN-204 NCT02302066	Fase 2	2-17 años República Dominicana, Panamá y Filipinas	Sáez-Llorens 2017 (18) / 6 meses Sáez-Llorens 2018 (19) /18 meses Tricou 2020 (20) / 48 meses**

* Corresponden a un mismo estudio, se emplearon resultados de ambas publicaciones; ** 48 meses posteriores a la 1° dosis

Adicionalmente, Patel 2023 (21) reportó un análisis de los cuatro ensayos clínicos antes mencionados, así como de datos del grupo placebo de un ensayo clínico de fase 2 (DEN-203). Asimismo, se identificó información de éstos mismos estudios a partir del Informe de la EMA *Assessment report* (5) emitido en octubre 2022, y de presentaciones realizadas en la reunión del Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización (ACIP) de los Centros para la Prevención y Control de Enfermedades (CDC) de Estados Unidos, realizada el 23 de febrero de 2023 (22). Dos ensayos clínicos se realizaron en zonas no endémicas de dengue y un estudio enroló a población hasta los 60 años. La **Tabla 5** muestra las características principales de cada ensayo.

2. Vacuna TAK-003 (Qdenga) versus CYD-TDV (Dengvaxia®)

No se identificaron estudios que comparen ambas vacunas y reporten resultados para los desenlaces de interés.

Respecto a la vacuna CYD-TDV (Dengvaxia®), la Organización Mundial de la salud, a través de su grupo asesor de expertos en inmunizaciones, emitió en setiembre de 2018, una recomendación a favor de la intervención, pero sólo en contextos o subpoblaciones específicas, señalando que:

“Para los países que consideran la vacunación como parte de su programa de control del dengue, la prueba previa a la vacunación es la estrategia recomendada. Con esta estrategia, solo las personas con evidencia de una infección por dengue en el pasado serían vacunadas (basado en una prueba de anticuerpos o en una infección por dengue confirmada por laboratorio documentada en el pasado). Si la detección previa a la vacunación no es factible, se podría considerar la vacunación sin detección individual en áreas con documentación reciente de tasas de seroprevalencia de al menos el 80% a los 9 años de edad. Las pruebas de detección tendrían que ser muy específicas para evitar vacunar a personas verdaderamente seronegativas y tener una alta sensibilidad, para asegurar que las personas vacunadas tengan una alta proporción de seropositividad”.

Tabla 5. Características de los ensayos clínicos incluidos

Estudio	DEN-301 (10–14)	DEN-315 (17)	DEN-204 (18–20)	DEN-304 (15,16)
Diseño / Registro	ECA fase 3 NCT02747927	ECA fase 3 NCT03341637	ECA fase 2 NCT02302066	ECA fase 3 (para evaluar consistencia de lotes) NCT03423173
Periodo de enrolamiento	≈ 2 años (07/09/2016 al 11/07/2018)	≈ 1 año (14/12/2017 al 26/01/2019)	≈ 4 años (05/12/2014 al 18/02/2019)	≈ 11 meses (12/02/2018 al 14/01/2019)
Lugar(es)	Brasil, Colombia, República Dominicana, Nicaragua, Panamá, Filipinas, Sri Lanka y Tailandia	México	República Dominicana, Panamá y Filipinas	Estados Unidos
Población	<p>N=20 099 (aleatorizados) N=20 067 (analizados), niños y adolescentes sanos de 4 a 16 años.</p> <p><u>TAK-003</u> (n=13 401) Edad, media (DE): 9.6 (3.36) Sexo femenino: 49.7% Latinoamérica: 53.6%</p> <p><u>Placebo</u> (n=6 698) Edad, media (DE): 9.6 (3.34) Sexo femenino: 49% Latinoamérica: 53.4%</p>	<p>N=400 (aleatorizados) N=389 (analizados), adolescentes de 12 a 17 años, sanos, de México y de una zona no endémica.</p> <p><u>TAK-003</u> (n=300) Edad, media (DE): 14.3 (1.69) Sexo femenino: 58.7% Hispano o latino: 100%</p> <p><u>Placebo</u> (n=100) Edad, media (DE): 14.3 (1.57) Sexo femenino: 51% Hispano o latino: 100%</p>	<p>N=400 (aleatorizados) N=398 (analizados), niños sanos de 2 a 17 años.</p> <p><u>Grupo 1</u> (n= 200) Edad, media (DE): 7.3 (4.01) Sexo femenino: 50% Hispano o latino: 82.5%</p> <p><u>Grupo 4 (placebo)</u> (n=198) Edad, media (DE): 7 (3.96) Sexo masculino: 52% Hispano o latino: 79.8%</p>	<p>N=923 (aleatorizados) N=919 (analizados), adultos sanos de 18 a 60 años de áreas no endémicas.</p> <p>Edad, media (DE): 41.2 (12.25) Sexo femenino: 54% Hispanos/ latinos: 8%</p>
Intervención	<p>TAK-003 (n=13 401), dos dosis de 0.5 ml, vía subcutánea en el día 1 (primera dosis) y día 90 (segunda dosis).</p> <p>98% recibieron dos dosis.</p>	<p>TAK-003 (n=300), dos dosis de 0.5 ml, vía subcutánea en el día 1 (primera dosis) y día 90 (segunda dosis).</p> <p>99% recibieron dos dosis</p>	<p>Grupo 1 (n=200), dos dosis de 0.5 ml, vía subcutánea en el día 1 (primera dosis) y día 91 (segunda dosis). Asimismo, placebo, 0.5mL, vía subcutánea, en el día 365.</p> <p>99.5% recibieron dos dosis</p>	<p>TAK-003 (n=791), tres lotes: Lote 1 (n=263), lote 2 (n=264), lote 3 (n=264). Todos los grupos: dos dosis de 0.5 ml, vía subcutánea en el día 1 (primera dosis) y día 90 (segunda dosis).</p> <p>91.9% recibieron dos dosis</p>

Estudio	DEN-301 (10–14)	DEN-315 (17)	DEN-204 (18–20)	DEN-304 (15,16)
	Potencia (Log ₁₀ UFP por dosis): Serotipo 1: 3.6 Serotipo 2: 4.0 Serotipo 3: 4.6 Serotipo 4: 5.1	Potencia (Log ₁₀ UFP por dosis): Serotipo 1: 5.1 Serotipo 2: 4.5 Serotipo 3: 5.4 Serotipo 4: 5.9	Potencia (Log ₁₀ UFP por dosis): Serotipo 1: 4.4 Serotipo 2: 3.8 Serotipo 3: 4.5 Serotipo 4: 5.6	Potencia (Log ₁₀ UFP por dosis): Serotipo 1: 5.2 Serotipo 2: 4.5 Serotipo 3: 5.4 Serotipo 4: 6.2
Comparador	Placebo (n=6 698) Solución salina, dos dosis de 0.5 ml, vía subcutánea en el día 1 (primera dosis) y día 90 (segunda dosis). 98% recibieron dos dosis.	Placebo (n=100) Solución salina normal (0.9% NaCl), dos dosis de 0.5 ml, vía subcutánea en el día 0 (primera dosis) y día 90 (segunda dosis). 95% recibieron dos dosis.	Placebo (n=198) Solución salina tamponada con fosfato, 0.5mL, vía subcutánea, una vez en el día 1, 91 y 365. 99.5% recibieron dos dosis	Placebo (n=132) Solución salina normal (0.9% NaCl), dos dosis de 0.5 ml, vía subcutánea en el día 0 (primera dosis) y día 90 (segunda dosis). 87.9% recibieron dos dosis.
Desenlaces reportados	Periodo de seguimiento: 54 meses posteriores a la 2° dosis. - Dengue confirmado virológicamente - Hospitalización por dengue confirmado virológicamente - Fiebre hemorrágica por dengue. - Dengue grave. - Eventos adversos serios (22-57 meses post 1° dosis). - Mortalidad (22-57 meses post 1° dosis).	Tiempo de seguimiento: 6 meses posteriores a la 2° dosis. - Eventos adversos locales (hasta 7 días, luego de cada vacunación). - Eventos adversos sistémicos (hasta 14 días, luego de cada vacunación). - Eventos adversos serios.	Tiempo de seguimiento: 48 meses después de la 1° dosis - Eventos adversos locales (hasta 7 días luego de cada vacunación). - Eventos adversos sistémicos (hasta 14 días luego de cada vacunación). - Eventos adversos serios.	Tiempo de seguimiento: 6 meses después de la 2° dosis - Eventos adversos locales (hasta 7 días luego de cada vacunación) - Eventos adversos sistémicos (hasta los 14 días luego de cada vacunación). - Eventos adversos serios
Financiamiento	Takeda Vaccines; Takeda Pharmaceuticals International AG	Takeda Vaccines; Takeda Pharmaceuticals International AG	Takeda Vaccines; Takeda Pharmaceuticals International AG	Takeda Takeda Vaccines; Takeda Pharmaceuticals International AG

DE: desviación estándar, ECA: ensayo clínico aleatorizado, UFP = unidades formadoras de placas, TAK-003: vacuna contra el dengue de Takeda

3. Hallazgos para los desenlaces de interés.

3.1. Dengue confirmado virológicamente (global)

La evidencia para este desenlace procedió de un ensayo clínico aleatorizado en población de 4 a 16 años (14). El periodo de análisis comprendió desde la primera dosis hasta 54 meses después de la segunda dosis, incluyendo participantes aleatorizados que recibieron al menos una dosis del producto en investigación (vacuna o placebo). Un evento fue definido como todo caso de enfermedad febril (temperatura ≥ 38 °C en 2 de 3 días consecutivos) o enfermedad clínicamente sospechosa de dengue determinada por el investigador con un resultado positivo de una prueba RT-PCR para un serotipo específico. Solo se incluyó en el análisis el primer caso de dengue por participante. La seropositividad basal fue definida como un título de anticuerpos neutralizantes ≥ 10 contra al menos un serotipo de dengue (DENV) al inicio del estudio. El análisis de la eficacia de la vacuna por serotipo incluyó sólo el primer caso de dengue para un serotipo específico en un participante individual.

La eficacia de la vacuna (EV) evaluada a los **54 meses después de la 2° dosis** fue de 61.2% (IC 95%: 56.0 – 65.8). Asimismo, en la población de 4 a 16 años de edad, la administración de dos dosis de la vacuna TAK-003 (Qdenga®) comparado con placebo, evita 49 casos de dengue confirmado virológicamente por cada 1000 personas (IC 95%: De 52 menos a 44 menos; 1 ECA, 20067 participantes; evidencia de certeza alta) (14).

3.2. Dengue confirmado virológicamente (DCV), según estado serológico inicial

3.2.1. Dengue confirmado virológicamente en seropositivos

En personas de 4 a 16 años de edad, seropositivas para dengue al momento de la vacunación, la EV fue de 64.2% (IC 95%: 58.4 – 69.2%) a los 54 meses después de la 2° dosis. Por tanto, la administración de dos dosis de la vacuna TAK-003 (Qdenga®) comparado con placebo, evita 50 casos de dengue virológicamente confirmado por cada 1000 personas (IC 95%: de 55 casos menos a 45 casos menos; 1 ECA; n= 14517 participantes; evidencia de certeza alta) (14).

3.2.2. Dengue confirmado virológicamente en seronegativos

En personas de 4 a 16 años seronegativas para dengue al momento de la vacunación, la EV fue de 53.5% (IC 95%: 41.6 – 62.9%) a los 54 meses después de la 2° dosis. La administración de dos dosis de TAK-003 (Qdenga®) comparado con placebo, evita 44 casos de dengue virológicamente confirmado por cada 1000 personas (IC 95%: de 52 casos menos a 34 casos menos; 1 ECA; n= 5546 participantes; evidencia de certeza alta) (14).

3.3. Dengue confirmado virológicamente, según serotipo

3.3.1. Frente al serotipo 1 (DENV-1)

La administración de dos dosis de vacuna TAK-003 (Qdenga®) comparado con placebo, evita 18 casos de dengue debido a serotipo 1 por cada 1000 personas (IC 95%: de 21 menos a 14 menos); riesgo relativo calculado (RRc): 0.48 (IC 95% 0.40 a 0.58; 1 ECA; n= 20067 participantes; evidencia de certeza alta) (14).

3.3.2. Frente al serotipo 2 (DENV-2)

La administración de dos dosis de vacuna TAK-003 (Qdenga®) comparado con placebo, evita 24 casos de dengue debido a serotipo 2 por cada 1000 personas (IC 95%: de 25 menos a 22 menos), RRc: 0.18 (IC 95% 0.13 a 0.23; 1 ECA; n= 20067 participantes; evidencia de certeza alta) (14).

3.3.3. Frente a serotipo 3 (DENV-3)

La administración de dos dosis de vacuna TAK-003 (Qdenga®) comparado con placebo, evita 7 casos menos de dengue debido a serotipo 3 por cada 1000 personas (IC 95%: de 9 menos a 4 menos), RRc: 0.58 (IC 95% 0.45 a 0.75; 1 ECA; n= 20067 participantes; evidencia de certeza alta) (14).

3.3.4. Frente al serotipo 4 (DENV-4)

La administración de dos dosis de vacuna TAK-003 (Qdenga®) comparado con placebo, probablemente evita 2 casos de dengue debido a serotipo 4 por cada 1000 personas (IC 95%: de 2 menos a 0 menos); RRc: 0.52 con IC 95%: 0.29 a 0.92; 1 ECA; n= 20067 participantes; evidencia de certeza moderada debido a riesgo de sesgo serio). Cuando se considera el estado serológico inicial, la vacuna no fue eficaz frente a los serotipos 3 y 4 en los participantes que fueron seronegativos al ingreso (14).

Tabla 6. Eficacia de la vacuna para prevenir dengue confirmado virológicamente, según serotipo y estado serológico inicial.

Serotipo	EV en seropositivos (IC 95%)	EV en seronegativos (IC 95%)
Cualquier serotipo	64.2% (58.4 - 69.2%)	53.5% (41.6 - 62.9%)
DENV-1	56.1% (44.6 - 65.2%)	45.4% (26.1 - 59.7%)
DENV-2	80.4% (73.1 - 85.7%)	88.1% (78.6 - 93.3%)
DENV-3	52.3% (36.7 - 64.0%)	-15.5% (-108.2 - 35.9%)
DENV-4	70.6% (39.9 - 85.6%)	-105.6% (-628.7 - 42.0%)

Fuente: 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*. febrero de 2024;12(2):e257-70.

3.4. Dengue que conduce a hospitalización

La evidencia para este desenlace procedió de un ensayo clínico aleatorizado en población de 4 a 16 años (14), con un análisis desde la primera dosis hasta 54 meses después de la segunda dosis en el estudio, en participantes aleatorizados que recibieron al menos una dosis del producto en investigación (vacuna o placebo). Los criterios específicos para la hospitalización no estuvieron definidos por protocolo del estudio; los participantes fueron hospitalizados según criterio de los investigadores (5,22).

En población de 4 a 16 años de edad, la administración de dos dosis de vacuna TAK-003 (Qdenga®) comparado con placebo, probablemente evite 18 casos de dengue con hospitalización por cada 1000 personas (IC 95%: De 19 menos a 16 menos). La EV a los 54 meses después de la 2° dosis fue de: 84.1% (IC 95%: 77.8 - 88.6; 1 ECA, n= 20067 participantes; evidencia de certeza moderada debido a riesgo de sesgo serio). La **Tabla 7** reporta los resultados de eficacia según serotipo y estado serológico inicial.

Tabla 7. Eficacia de la vacuna para prevenir dengue que conduce a hospitalización, según serotipo y estado serológico inicial

Serotipo	EV en seropositivos (IC 95%)	EV en seronegativos (IC 95%)
Cualquier serotipo	85.9% (78.7 - 90.7%)	79.3% (63.5 - 88.2%)
DENV-1	66.8% (37.4 - 82.3%)	78.4% (43.9 - 91.7%)
DENV-2	95.8% (89.6 - 98.3%)	100% (88.5 - 100%)
DENV-3	74.0% (38.6 - 89.0%)	-87.9% (-573.4 - 47.6%) ¹
DENV-4	100% (NE - NE) ²	100% (NE- NE) ³

NE: no estimado / no proporcionado

Fuente: 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.* febrero de 2024;12(2):e257-70.

3.5. Dengue grave

La evidencia para este desenlace procedió de un ensayo clínico aleatorizado en población de 4 a 16 años (14), con un análisis desde la primera dosis hasta 54 meses después de la segunda dosis en participantes aleatorizados que recibieron al menos una dosis del producto en investigación (vacuna o placebo) (5,22). El estudio tuvo una definición propia para dengue grave, a partir de criterios predefinidos y valorados de manera cegada por un Comité de Adjudicación de Casos de Dengue. Un caso fue catalogado como grave de acuerdo con los siguientes criterios:

- 1) Alteraciones hemorrágicas: necesitan intervención significativa (como transfusión de sangre, taponamiento nasal, terapia hormonal) o sangrado en órganos críticos como el cerebro;
- 2) Extravasación de plasma (evidencia clínica, radiológica o hematocrito elevado >20 % por encima de los niveles normales o basales), además de deterioro funcional (shock o dificultad respiratoria);
- 3) Compromiso hepático: evidencia de hepatitis y deterioro funcional (hepatitis definida como aspartato aminotransferasa [AST] o alanina aminotransferasa [ALT] > 10 límite superior del rango normal [LSN]; deficiencia funcional definida como protrombina [PT] > 1,5 LSN o hipoalbuminemia);
- 4) Función renal: creatinina sérica > 2,5 veces el LSN o que requiere diálisis;
- 5) Función cardíaca: anomalías intrínsecas del corazón (ej. miocarditis, pericarditis y miopericarditis) con evidencia de deterioro funcional (ej. nueva anomalía de conducción que resulta en un ritmo cardíaco irregular, por ejemplo, bloqueo cardíaco no transitorio de primer grado);
- 6) Sistema nervioso central: cualquier anomalía a excepción de una convulsión febril simple o un delirio breve;
- 7) Shock: cualquier caso de shock fue considerado grave.

Los casos de dengue no hospitalizados fueron considerados no graves. En población de 4 a 16 años de edad, la administración de dos dosis de vacuna TK-003 (Qdenga®) comparado con placebo, podría evitar 1 caso de dengue grave por cada 1000 personas (IC 95%: de 1 menos a 0 menos). La eficacia a los 54 meses después de la 2° dosis fue de 70.2% (IC 95%: -24.7 – 92.9; 1 ECA,

¹ Eventos de dengue con hospitalización: 11/3714 en vacunados (0.3%) versus 3/1832 en no vacunados (0.2%).

² No estimable, se observaron pocos casos (TAK-003:0 vs placebo:3)

³ No se proporcionó la estimación de la EV ya que se observaron pocos casos (TAK-003:0 vs placebo:1)

n= 20 067 participantes; evidencia de certeza baja debido a riesgo de sesgo serio e imprecisión seria).

3.6. Fiebre hemorrágica por dengue (FHD)

La evidencia para este desenlace procedió de un ensayo clínico aleatorizado en población de 4 a 16 años (14), con un análisis desde la primera dosis hasta 54 meses después de la segunda dosis, en participantes aleatorizados que recibieron al menos una dosis del producto en investigación (vacuna o placebo). Este desenlace comprendió los casos de dengue confirmado virológicamente que cumplían criterios de la Organización Mundial de la Salud de 1997 para fiebre hemorrágica por dengue (5,22).

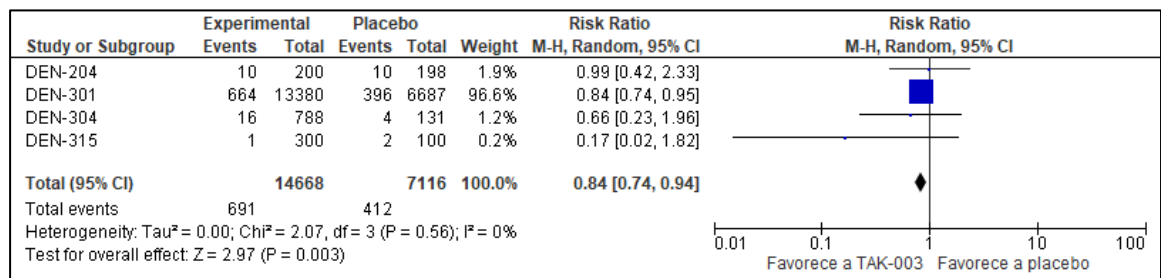
En población de 4 a 16 años, administrar dos dosis de vacuna TAK-003 (Qdenga®) comparado con placebo podría evitar 2 casos de fiebre hemorrágica por dengue por cada 1000 personas (IC 95%: de 2 menos a 1 menos). La EV estimada a los 54 meses después de la 2° dosis fue 70.0% (IC 95%: 31.5–86.9; 1 ECA, n= 20067 participantes; evidencia de certeza baja, debido a riesgo de sesgo serio e imprecisión seria).

3.7. Eventos adversos serios (EAS)

Un evento adverso serio es cualquier ocurrencia desfavorable que resulta en cualquiera de lo siguiente: provoca la muerte o amenaza la vida, requiere o prolonga la hospitalización, da como resultado incapacidad/invalidez persistente o significativa, o es una anomalía congénita/defecto de nacimiento. El desenlace fue reportado por cuatro ensayos clínicos, uno de ellos en población de 18-60 años (DEN-304). Respecto al tiempo de seguimiento, dos de ellos reportaron resultados hasta 6 meses después de la 2° dosis (DEN-304 y DEN-305), un estudio hasta 36 meses después de la 1° dosis (DEN-204) y uno hasta 54 meses después de la 2° dosis (5,15,17,20–22).

El porcentaje de participantes que experimentaron uno o más eventos adversos serios fue 4.7% (691/14668) en quienes recibieron la vacuna TAK-003 (Qdenga®) y 5.8% (412/7116) en quienes recibieron placebo; con un RRc de 0.84 (IC 95%: 0.74 – 0.94; I²=0%, 4 ECA, n= 21784 participantes; evidencia de certeza alta). Por lo que, en población de 4 a 60 años, la administración de dos dosis de vacuna TAK-003 (Qdenga®) comparado con placebo, reduce el número de personas que desarrollan eventos adversos serios: 9 menos por cada 1000 (IC 95%: De 15 menos a 3 menos).

Figura 1. TAK-003(Qdenga®) vs placebo. Desenlace: eventos adversos serios



Hubo reporte de un EAS relacionado, no fatal, entre quienes recibieron TAK-003 (Qdenga®) (sospecha de enfermedad por dengue), en comparación con 4 EAS relacionados en el grupo de placebo (hipersensibilidad en dos participantes, dengue, y FHD) (14). El EAS relacionado en el grupo TAK-003 (Qdenga®)

(ensayo DEN-301) fue reportado por una adolescente con seropositividad inicial para dengue. El evento comenzó el día 12 después de la primera dosis de la vacuna, la participante fue hospitalizada y se consideró relacionado, en función de la asociación temporal con la ventana de tiempo esperada para viremia debido a la vacuna. La prueba de RT-PCR del laboratorio central fue negativa para dengue de tipo salvaje y no se recolectó ninguna muestra de sangre para evaluar la viremia debido a la vacuna. El evento se resolvió en cinco días.

En la población pediátrica, la incidencia de cualquier EAS fue menor en los grupos de vacunados, que en quienes recibieron placebo (4-11 años: 5.04% vs. 5.75% y 12-17 años: 4.17 % vs. 5.38 %). De igual forma, en adultos de 18 a 60 años, la incidencia de cualquier EAS fue 2.03% en vacunados y 3.05% en quienes recibieron placebo.

Datos reportados por el fabricante señalan 25 muertes, con una incidencia de 0.09% (16/16919) en el grupo de vacunados y una incidencia de 0.11% (9/8381) en el grupo placebo. Ninguna de las muertes fue considerada relacionada con las intervenciones evaluadas, y no se registraron casos fatales de dengue (22).

3.8. Eventos adversos locales (siete días posteriores a cualquier dosis)

A los siete días de seguimiento, el porcentaje de participantes que experimentaron uno o más eventos adversos locales fue 43.4% (1642/3782) en quienes recibieron la vacuna TAK-003 (Qdenga®) y 25.7% (437/1703) en quienes recibieron placebo. Se estimó un RR de 1.69 (IC 95% 1.55 - 1.85) (5). Por lo que, en población de 4 a 60 años, la administración de cualquier dosis de vacuna TAK-003 (Qdenga®) comparado con placebo, probablemente aumenta el número de personas con eventos adversos locales: 177 más por cada 1000 (IC 95%: De 141 más a 218 más; 5 ECA, 5485 participantes; evidencia de certeza moderada debido a riesgo de sesgo serio).

Los EA locales reportados con mayor frecuencia fueron: dolor en el sitio de la inyección en ambos grupos (41.8 % en vacunados vs. 25.4% en no vacunados), seguido de eritema (7.1 % en vacunados vs. 0.3 % en no vacunados) e hinchazón (3.4 % en vacunados vs. 0.6 % en no vacunados). La mayoría de eventos fueron leves. La frecuencia de EA locales de grado 3 fue 1.3 % en el grupo TAK-003 y 0.7 % en el grupo placebo, principalmente debido al dolor en el sitio de inyección (1.3% vs. 0.6%). El tiempo de aparición fue, principalmente, el día de la vacunación y se resolvió con una mediana de duración de 2-3 días entre los vacunados y 1 día en el grupo placebo (5).

3.9. Eventos adversos sistémicos (catorce días posteriores a cualquier dosis)

A los 14 días de seguimiento, el porcentaje de participantes que experimentaron uno o más eventos adversos sistémicos fue 46.1% (1743/3783) en quienes recibieron la vacuna TAK-003 (Qdenga®) y 40.1% (683/1703) en quienes recibieron placebo (RR=1.15; IC 95%: 1.07 - 1.23) (5), por lo que, la administración de cualquier dosis de vacuna TAK-003 comparado con placebo, probablemente aumenta el número de personas con eventos adversos sistémicos: 60 más por cada 1000 personas (IC 95%: De 28 más a 92 más); 5 ECA, 5486 participantes; evidencia de certeza moderada debido a riesgo de sesgo serio.

Los EA sistémicos notificados con mayor frecuencia fueron: cefalea (33.8 % en vacunados vs. 30.1 % en no vacunados), seguido de mialgia (28.0 % en vacunados vs. 20.5% en no vacunados), malestar general (22.9 % en vacunados vs. 20.7% en no vacunados) y astenia (19.7 % en vacunados vs. 17.5% en no

vacunados). Entre los eventos adversos evaluados exclusivamente en menores de 6 años, se reportaron en vacunados y no vacunados respectivamente, pérdida de apetito (17.0% y 12.4%), somnolencia (13.2% y 12.4%) e irritabilidad/inquietud (12.4% y 9.6%) (5).

La mayoría de EA sistémicos fueron considerados leves. La frecuencia de EA sistémicos de grado 3 fue 4.1 % en el grupo de vacunados y 3.5 % en el grupo placebo, principalmente debido a cefalea (2.8 % vs. 2.4 %) y malestar general (2 % vs. 1.7 %). El tiempo de aparición fue, principalmente, el día de la vacunación o un día después y se resolvió con una mediana de duración de 3-4 días entre los que recibieron TAK-003 y de 2-3 días en los que recibieron placebo. La incidencia de fiebre fue menor en el grupo TAK-003 (8.9%) que en el grupo placebo (10.5%). La incidencia de fiebre intensa (grado ≥ 3) fue 2.1 % con TAK-003 y 3 % con placebo (5).

A continuación, se presenta la Tabla de Resumen de hallazgos:

Tabla 8. Resumen de hallazgos

TAK-003 comparado con placebo o no inmunización					
Población: personas sanas de 4-60 años					
Intervención: TAK-003					
Comparación: No vacunar					
Desenlaces	Nº de participantes (estudios)	Certeza de la evidencia (GRADE)	Efecto relativo (IC 95%)	Efectos absolutos anticipados	
				Riesgo con placebo	Diferencia de riesgo con TAK-003
Dengue confirmado virológicamente seguimiento: 54 meses después de la segunda dosis	20067 (1 ECA)	⊕⊕⊕⊕ Alta	RR 0.40 (0.36 a 0.46) EV 64.2% (58.4 a 69.2%)	82 por 1000	49 menos por 1000 (52 menos a 44 menos)
Dengue que conduce a hospitalización seguimiento: 54 meses después de la segunda dosis	20067 (1 ECA)	⊕⊕⊕○ Moderado ^b	RR 0.16 (0.12 a 0.23) EV 84.1% (77.8 a 88.6)	21 por 1000	18 menos por 1000 (19 menos a 16 menos)
Dengue grave evaluado con: Criterios del estudio seguimiento: 54 meses	20067 (1 ECA)	⊕⊕○○ Baja ^{a,c}	RR 0.30 (0.07 a 1.25) EV 70.2% (-24.7 a 92.9)	1 por 1000	1 menos por 1000 (1 menos a 0 menos)

TAK-003 comparado con placebo o no inmunización

Población: personas sanas de 4-60 años
Intervención: TAK-003
Comparación: No vacunar

Desenlaces	Nº de participantes (estudios)	Certeza de la evidencia (GRADE)	Efecto relativo (IC 95%)	Efectos absolutos anticipados	
				Riesgo con placebo	Diferencia de riesgo con TAK-003
Fiebre hemorrágica por dengue Evaluado con: criterios de OMS 1997 seguimiento: 54 meses	20067 (1 ECA)	⊕⊕○○ Baja ^{a,c}	RR 0.30 (0.13 a 0.68) EV: 70.0% (31.5–86.9)	2 por 1000	2 menos por 1000 (2 menos a 1 menos)
Eventos adversos serios seguimiento: 6-54 meses	21784 (4 ECAs)	⊕⊕⊕⊕ Alta	RR 0.84 (0.74 a 0.94)	58 por 1000	9 menos por 1000 (15 menos a 3 menos)
Eventos adversos locales seguimiento: 7 días	5485 (5 ECAs ^d)	⊕⊕⊕○ Moderado ^e	RR 1.69 (1.55 a 1.85)	257 por 1000	177 más por 1000 (141 más a 218 más)
Eventos adversos sistémicos seguimiento: 14 días	5486 (5 ECAs ^d)	⊕⊕⊕○ Moderado ^e	RR 1.15 (1.07 a 1.23)	401 por 1000	60 más por 1000 (28 más a 92 más)

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el **efecto relativo** de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

EV: eficacia de la vacuna; **IC:** Intervalo de confianza; **RR:** Razón de riesgo

Explicaciones

- a. Imprecisión seria: pocos eventos, el efecto va desde un beneficio pequeño a ausencia de diferencias versus placebo
- b. El protocolo no definió criterios específicos para hospitalización. Hubo heterogeneidad importante en las tasas de hospitalización de los países participantes.
- c. Riesgo de sesgo serio (método de medición del desenlace)
- d. El análisis incluyó datos sólo del grupo placebo de 1 ensayo clínico (DEN-203)
- e. 1) A pesar del cegamiento, es probable que los participantes y los investigadores identificaran la intervención recibida, 2) en dos ensayos (DEN-301, DEN-204), sólo se analizó a un subgrupo de la población aleatorizada.

RECOMENDACIONES DE USO DE TAK-003

En noviembre de 2023, el Grupo de Expertos en Asesoramiento Estratégico sobre Inmunización (SAGE) de la OMS, recomendó la inclusión de la vacuna TAK-003 en los programas de inmunización de rutina en países o áreas con alta intensidad de transmisión de dengue. La vacuna TAK-003 debería ofrecerse a niños de 6 a 16 años, debiendo administrarse preferiblemente uno o dos años antes del pico específico de incidencia de ingresos hospitalarios relacionados con dengue, aunque podría coincidir con la administración de otras vacunas escolares, como la vacuna contra el virus del papiloma humano. Su incorporación debe ir

acompañada de estrategias de comunicación y participación comunitaria. Además, se recomiendan estudios post-comercialización para determinar el perfil de riesgo-beneficio en personas seronegativas y el potencial impacto en los serotipos circulantes del virus del dengue (23).

En julio de 2023, Takeda retiró su solicitud de aprobación de la vacuna TAK-003 ante la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de los Estados Unidos debido a la solicitud por parte del regulador de datos adicionales que no fueron recopilados en sus ensayos clínicos (24). Por tanto, en Estados Unidos la única vacuna contra el dengue aprobada es Dengvaxia, que obtuvo la aprobación de FDA en mayo de 2019 para su uso en niños y adolescentes de 9 a 16 años que viven en áreas endémicas y tengan un historial confirmado de infección por dengue mediante pruebas de laboratorio (25).

En América Latina, la Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) de Brasil autorizó en abril de 2023 el uso de la vacuna contra el dengue TAK-003 para personas de 4 a 60 años en un esquema de dos dosis con un intervalo de 3 meses (26), la que misma fue incorporada al sistema de aseguramiento universal en diciembre del mismo año (27). Debido a limitaciones en el suministro por parte del fabricante, se ha dado prioridad a la inmunización de ciudades con más de 100.000 habitantes, alta transmisión de dengue en 2023 y 2024, y mayor predominio del serotipo DENV-2 (28). En Argentina, la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) aprobó en abril de 2023 el uso de la vacuna TAK-003 contra el dengue para personas mayores de cuatro años (29). Sin embargo, la vacuna solo está disponible de forma privada y no ha sido incluida en el esquema nacional de vacunación (30). Del mismo modo, el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) de Colombia aprobó en noviembre de 2023 el uso de la vacuna TAK-003 contra el dengue para personas de 4 a 60 años de edad (31), pero aún no se ha incorporado dentro del esquema nacional de vacunación. No se dispone de información sobre la autorización de uso de la vacuna TAK-003 contra el dengue por parte de las agencias reguladoras de otros países de la región.

IV. CONCLUSIONES

- El objetivo fue sintetizar la evidencia disponible respecto a la eficacia y seguridad de la vacuna contra el dengue TAK-003 (Qdenga®) elaborada por Takeda, así como identificar evidencia de eficacia comparativa de TAK-003 frente a la vacuna CYD-TDV(Dengvaxia®).
- TAK-003 (Qdenga®) es una vacuna tetravalente de virus atenuados que comprende cuatro cepas del virus del dengue insertadas en el esqueleto del DENV-2. Se administra bajo un esquema de dos dosis (0 y 3 meses).
- La actualización del presente informe a agosto del 2024, identificó dos estudios publicados en julio de 2024, sin embargo no modifican los resultados para los desenlaces que han sido previamente reportados.
- La evidencia disponible incluida en el presente informe proviene de cuatro ensayos clínicos aleatorizados que compararon la vacuna TAK-003 (Qdenga®) frente a placebo, uno de ellos evaluó la eficacia a largo plazo (4.5 años) después de la 2° dosis. No se identificaron estudios que evaluaran TAK-003 versus CYD-TDV(Dengvaxia®).
- En población de 4 a 16 años de edad, la administración de dos dosis de la vacuna TAK-003 comparado con placebo, evita 49 casos de **dengue confirmado virológicamente** por cada 1000 personas (IC 95%: De 52 menos a 44 menos); evidencia de certeza alta, a partir del análisis global de todos los casos reportados en un ensayo clínico realizado en zonas endémicas de dengue. Sin embargo, no se demostró eficacia para prevenir dengue por serotipo 3 y 4 en la población seronegativa.

- En población de 4 a 16 años de edad, la administración de dos dosis de la vacuna TAK-003 comparado con placebo, probablemente evite 18 casos de **dengue que conduce a hospitalización** por cada 1000 personas (IC 95%: De 19 menos a 16 menos); evidencia de certeza moderada a partir de un ensayo clínico realizado en zonas endémicas de dengue y con pocos casos por serotipo 4. En población seronegativa, es incierto si la vacuna previene el dengue que conduce a hospitalización debido a serotipos 3 y 4.
- En población de 4 a 16 años de edad, la administración de dos dosis de la vacuna TK-003 comparado con placebo, podría evitar 1 caso de **dengue grave** por cada 1000 personas (IC 95%: de 1 menos a 0 menos). Respecto a la **fiebre hemorrágica por dengue**, la vacunación con TK-003 comparado con placebo, podría evitar 2 casos por cada 1000 personas (IC 95%: de 2 menos a 1 menos). La evidencia para estos dos desenlaces es baja y procede de un ensayo clínico realizado en zonas endémicas de dengue, con pocos casos disponibles para el análisis según el estado serológico basal.
- La incidencia de **eventos adversos serios** fue menor entre los vacunados con TAK-003 en comparación a placebo: 9 casos menos por cada 1000 personas (IC 95%: De 15 menos a 3 menos): La certeza es alta para la evidencia procedente de 4 ensayos clínicos en población de 4 a 60 años (donde el 4% eran \geq 18 años).
- Cualquier dosis de TAK-003 comparado con placebo en población de 4 a 60 años, probablemente aumenta el número de personas con **eventos adversos locales**: 177 más por cada 1000 (IC 95%: De 141 más a 218 más), siendo los más frecuentes en los vacunados: dolor (41.8 %), eritema (7.1%) e hinchazón (3.4%) en el lugar de la inyección. De igual manera, TAK-003 comparado con placebo, probablemente aumenta los **eventos adversos sistémicos**: 60 más por cada 1000 personas (IC 95%: De 28 más a 92 más), siendo los más frecuentes: cefalea (33.8 %), mialgia (28.0 %), malestar general (22.9 %) y astenia (19.7 %). En menores de 6 años, se reportó pérdida de apetito (17.0%), somnolencia (13.2%) e irritabilidad/inquietud (12.4%).
- El grupo de expertos de OMS **recomienda incluir** en los programas de inmunización de rutina la vacuna TAK-003 contra dengue, dirigida a niños de 6 a 16 años que residan en países o áreas con alta intensidad de transmisión, acompañada de estrategias de comunicación y participación comunitaria. En América Latina, agencias reguladoras de Brasil, Argentina y Colombia han autorizado la vacuna TAK-003 contra dengue, pero solo Brasil ha incorporado la vacuna dentro de su esquema nacional de vacunación.

V. REFERENCIAS

1. Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades - MINSA. Sala situacional de dengue [Internet]. 2024 [citado el 25 de enero de 2024]. Disponible en: <https://www.dge.gob.pe/sala-situacional-dengue/#grafico01>
2. Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades - MINSA. Sala situacional nacional resumen de dengue [Internet]. 2024 [citado el 25 de enero de 2024]. Disponible en: https://www.dge.gob.pe/epipublic/uploads/asis-sala/asis-sala_202352_11_125711.pdf
3. Rather IA, Parray HA, Lone JB, Paek WK, Lim J, Bajpai VK, et al. Prevention and Control Strategies to Counter Dengue Virus Infection. *Front Cell Infect Microbiol.* 2017;7:336.
4. Wang WH, Urbina AN, Lin CY, Yang ZS, Assavalapsakul W, Thitithanyanont A, et al. Targets and strategies for vaccine development against dengue viruses. *Biomed Pharmacother* [Internet]. 2021;144((Wang W.-H.; Urbina A.N.; Lin C.-Y.; Yang Z.-S.; Lu P.-L.; Chen Y.-H.; Wang S.-F., wasf1234@kmu.edu.tw) Center for Tropical Medicine and

- Infectious Disease, Kaohsiung Medical University, Kaohsiung, Taiwan). Disponible en: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2014984683&from=export>
5. European Medicines Agency. Qdenga [Internet]. 2022 [citado el 22 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/qdenga>
 6. Santesso N, Glenton C, Dahm P, Garner P, Akl EA, Alper B, et al. GRADE guidelines 26: informative statements to communicate the findings of systematic reviews of interventions. *J Clin Epidemiol*. marzo de 2020;119:126–35.
 7. Al-Osaimi HM, Kanan M, Marghlani L, Al-Rowaili B, Albalawi R, Saad A, et al. A systematic review on malaria and dengue vaccines for the effective management of these mosquito borne diseases: Improving public health. *Hum Vaccines Immunother*. 2024;20(1):2337985.
 8. Flacco ME, Bianconi A, Cioni G, Fiore M, Calò GL, Imperiali G, et al. Immunogenicity, Safety and Efficacy of the Dengue Vaccine TAK-003: A Meta-Analysis. *Vaccines*. 2024;12(7):770.
 9. Borja-Tabora C, Fernando L, Lopez Medina E, Reynales H, Rivera L, Saez-Llorens X, et al. Immunogenicity, safety, and efficacy of a tetravalent dengue vaccine in children and adolescents: an analysis by age group. *Clin Infect Dis*. 2024;ciae369.
 10. Biswal S, Reynales H, Saez-Llorens X, Lopez P, Borja-Tabora C, Kosalaraksa P, et al. Efficacy of a Tetravalent Dengue Vaccine in Healthy Children and Adolescents. *N Engl J Med*. el 21 de noviembre de 2019;381(21):2009–19.
 11. 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*. el 2 de mayo de 2020;395(10234):1423–33.
 12. 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*. el 4 de mayo de 2022;225(9):1521–32.
 13. 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*. el 24 de agosto de 2022;75(1):107–17.
 14. 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*. febrero de 2024;12(2):e257–70.
 15. Takeda. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial to Demonstrate Lot-to-Lot Consistency of 3 Lots of a Tetravalent Dengue Vaccine Candidate in Healthy Adults in Non-Endemic Country(ies) for Dengue. Report No: NCT03423173 [Internet]. clinicaltrials.gov; 2020 [citado el 25 de enero de 2024]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03423173>
 16. Tricou V, Winkle PJ, Tharenos LM, Rauscher M, Escudero I, Hoffman E, et al. Consistency of immunogenicity in three consecutive lots of a tetravalent dengue vaccine candidate (TAK-003): A randomized placebo-controlled trial in US adults. *Vaccine*. 2023;41(47):6999–7006.
 17. Biswal S, Mendez Galvan JF, Macias Parra M, Galan-Herrera JF, Carrascal Rodriguez MB, Rodriguez Bueno EP, et al. Immunogenicity and safety of a tetravalent dengue vaccine in dengue-naïve adolescents in Mexico City. *Rev Panam Salud Publica Pan Am J Public*

Health. 2021;45:e67.

18. Sáez-Llorens X, Tricou V, Yu D, Rivera L, Tuboi S, Garbes P, et al. Safety and immunogenicity of one versus two doses of Takeda's tetravalent dengue vaccine in children in Asia and Latin America: interim results from a phase 2, randomised, placebo-controlled study. *Lancet Infect Dis.* junio de 2017;17(6):615–25.
19. Sáez-Llorens X, Tricou V, Yu D, Rivera L, Jimeno J, Villarreal AC, et al. Immunogenicity and safety of one versus two doses of tetravalent dengue vaccine in healthy children aged 2-17 years in Asia and Latin America: 18-month interim data from a phase 2, randomised, placebo-controlled study. *Lancet Infect Dis.* febrero de 2018;18(2):162–70.
20. Tricou V, Sáez-Llorens X, Yu D, Rivera L, Jimeno J, Villarreal AC, et al. Safety and immunogenicity of a tetravalent dengue vaccine in children aged 2-17 years: a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Lond Engl.* el 2 de mayo de 2020;395(10234):1434–43.
21. Patel SS, Rauscher M, Kudela M, Pang H. Clinical Safety Experience of TAK-003 for Dengue Fever: A New Tetravalent Live Attenuated Vaccine Candidate. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* el 8 de febrero de 2023;76(3):e1350–9.
22. Centers for Disease Control and Prevention. ACIP February 22-24, 2023 Presentation Slides [Internet]. 2023 [citado el 25 de enero de 2024]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/slides-2023-02-22-24.html>
23. World Health Organization. Weekly epidemiological record. Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on Immunization, September 2023: conclusions and recommendations. 2023;(47):599–620.
24. UPDATED: Takeda yanks FDA filing for dengue vaccine, citing data disagreement with regulator [Internet]. [citado el 30 de enero de 2024]. Disponible en: <https://www.fiercepharma.com/pharma/takeda-yanks-fda-application-dengue-vaccine-citing-data-collection-disagreement>
25. Paz-Bailey G, Adams L, Wong JM, Poehling KA, Chen WH, McNally V, et al. Dengue Vaccine: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2021. *MMWR Recomm Rep Morb Mortal Wkly Rep Recomm Rep.* 2021;70(6):1–16.
26. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Qdenga (Vacina dengue 1, 2, 3 e 4 atenuada): novo registro [Internet]. [citado el 25 de enero de 2024]. Disponible en: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/novos-medicamentos-e-indicacoes/qdenga-vacina-dengue-1-2-3-e-4-atenuada-novo-registro>
27. Ministério da Saúde. Ministério da Saúde incorpora vacina contra a dengue no SUS [Internet]. [citado el 30 de enero de 2024]. Disponible en: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2023/dezembro/ministerio-da-saude-incorpora-vacina-contra-a-dengue-no-sus>
28. BBC News Brasil. Vacina da dengue: planos de saúde são obrigados a cobrir imunizante? [Internet]. [citado el 30 de enero de 2024]. Disponible en: <https://www.bbc.com/portuguese/articles/cpvr590pv52o>
29. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. Argentina.gob.ar. La ANMAT aprobó el uso de la vacuna del laboratorio Takeda contra el dengue [Internet]. 2023 [citado el 25 de enero de 2024]. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/noticias/la-anmat-aprobo-el-uso-de-la-vacuna-del-laboratorio-takeda-contra-el-dengue>



30. Clarín. Presentan un proyecto de ley para incluir la vacuna contra el dengue en el calendario obligatorio [Internet]. [citado el 30 de enero de 2024]. Disponible en: https://www.clarin.com/sociedad/presentan-proyecto-ley-incluir-vacuna-dengue-calendario-obligatorio_0_hgb2cjRHnT.html
31. Colombia. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos. Consulta de registros sanitarios [Internet]. [citado el 30 de enero de 2024]. Disponible en: <https://www.invima.gov.co/atencion-al-ciudadano/consulta-avanzada-registros-sanitarios>

VI. IDENTIFICACIÓN DE AUTORÍA Y DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS

Autores de la actualización

Primera actualización (al 05 de octubre de 2023): Karen Huamán¹
Segunda actualización (al 25 de enero de 2024): Adolfo Aramburu¹
Tercera actualización (al 30 de junio de 2024): J. Franco Rodríguez-Alarcon¹
Cuarta actualización (al 8 de agosto de 2024): J. Franco Rodríguez-Alarcon¹

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

Autoras de la versión inicial

Fabiola Huaroto Ramírez¹
Patricia Socualaya Sotomayor¹

¹ Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP), Centro Nacional de Salud Pública, Instituto Nacional de Salud.

Este informe fue realizado con financiamiento del Instituto Nacional de Salud.
Los autores declaran 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 Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud (CETS) es responsable de revisar y evaluar tecnologías sanitarias con el fin de asegurar una prestación de servicios adecuada y plena mediante el acceso y uso racional a tecnologías basadas en evidencias de eficacia, seguridad y costo efectividad para que sean utilizadas por todo el Sistema Nacional de Salud.

Anexo 1. Estrategia de búsqueda

Base de datos: Medline/Pubmed
 Fecha de actualización búsqueda: 08/08/2024

Componente	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Intervención	1	"Dengue Vaccines"[MeSH Terms]	1,157
	2	"Dengue Vaccin*"[tiab] OR "Dengue Vaccine"[tiab:~3] OR "Live Dengue Tetravalent Vaccine"[tiab:~3] OR (Live[tiab] AND Dengue[tiab] AND Tetravalent[tiab] AND Vaccine[tiab]) OR "Tetravalent Dengue Vaccine"[tiab:~3] OR (Tetravalent[tiab] AND Dengue[tiab] AND Vaccine[tiab]) OR "TAK-003"[tiab]	1,720
	3	1 OR 2	1,988
Diseño: RS	4	((("Meta-Analysis as Topic"[MeSH] OR meta analy*[TIAB] OR metaanaly*[TIAB] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Systematic Review"[PT] OR "Systematic Reviews as Topic"[MeSH] OR systematic review*[TIAB] OR systematic overview*[TIAB] OR "Review Literature as Topic"[MeSH]) OR (cochrane[TIAB] OR embase[TIAB] OR psychlit[TIAB] OR psychlit[TIAB] OR psychinfo[TIAB] OR psycinfo[TIAB] OR cinahl[TIAB] OR cinhal[TIAB] OR "science citation index"[TIAB] OR bids[TIAB] OR cancerlit[TIAB] OR (reference list*[TIAB] OR bibliograph*[TIAB] OR hand-search*[TIAB] OR "relevant journals"[TIAB] OR manual search*[TIAB]) OR (("selection criteria"[TIAB] OR "data extraction"[TIAB]) AND "Review"[PT])) NOT ("Comment"[PT] OR "Letter"[PT] OR "Editorial"[PT] OR ("Animals"[MeSH] NOT ("Animals"[MeSH] AND "Humans"[MeSH])))	608,275
Intervención AND RS	5	3 AND 4	36
Diseño: ECA	6	("randomized controlled trial"[Publication Type] OR "controlled clinical trial"[Publication Type] OR "randomized"[Title/Abstract] OR "placebo"[Title/Abstract] OR "clinical trials as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "randomly"[Title/Abstract] OR "trial"[Title]) NOT ("animals"[MeSH Terms] NOT "humans"[MeSH Terms])	1,505,571
Intervención AND ECA	7	3 AND 6	259
Final	8	5 OR 7	287

Base de datos: EMBASE
 Fecha de búsqueda: 08/08/2024

Componente	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Intervención	1	'dengue vaccine'/exp	3,053
	2	'tak 003':ab,ti OR 'dengue tetravalent vaccine':ab,ti OR 'tetravalent dengue vaccine':ab,ti OR 'dengue vaccine':ab,ti	1,399
	3	1 OR 2	3,054
Diseño: RS	4	((('meta analysis (topic)'/exp OR 'meta analysis'/exp OR (meta NEXT/1 analy*):ab,ti OR metaanaly*:ab,ti OR 'systematic review (topic)'/exp OR 'systematic review'/exp OR (systematic NEXT/1 review*):ab,ti OR (systematic NEXT/1 overview*):ab,ti) OR (cancerlit:ab,ti OR cochrane:ab,ti OR embase:ab,ti OR psychlit:ab,ti OR psychlit:ab,ti OR psychinfo:ab,ti OR psycinfo:ab,ti OR cinahl:ab,ti OR cinhal:ab,ti OR 'science citation index':ab,ti OR bids:ab,ti) OR ((reference NEXT/1 list*):ab,ti OR bibliograph*:ab,ti OR hand-search*:ab,ti OR (manual NEXT/1 search*):ab,ti OR 'relevant journals':ab,ti) OR (('data extraction':ab,ti OR 'selection criteria':ab,ti) AND review/it)) NOT (letter/it OR editorial/it OR ('animal'/exp NOT ('animal'/exp AND 'human'/exp)))	857,623
Intervención AND RS	5	3 AND 4	71
ECA	6	('randomized controlled trial'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR random*:ab,ti OR placebo*:ab,ti OR factorial*:ab,ti OR crossover*:ab,ti OR 'cross over':ab,ti OR 'cross-over':ab,ti OR volunteer*:ab,ti OR assign*:ab,ti OR allocat*:ab,ti OR (((singl* OR doubl*) NEAR/1 blind*):ab,ti)) NOT (('animal'/de OR 'nonhuman'/de OR 'animal experiment'/de) NOT (('animal'/de OR 'nonhuman'/de OR 'animal experiment'/de) AND 'human'/de))	2,864,928

Intervención AND ECA	7	3 AND 6	381
Final	8	5 OR 7	435

Base de datos: Biblioteca Cochrane
 Fecha de actualización de búsqueda: 08/08/2024

Componente	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Intervención	#1	MeSH descriptor: [Dengue Vaccines] explode all trees	134
	#2	(TAK-003):ti,ab,kw	35
	#3	("dengue tetravalent vaccine"):ti,ab,kw	16
	#4	("tetravalent dengue vaccine"):ti,ab,kw	186
	#5	("dengue vaccine"):ti,ab,kw	266
Diseño: RS	#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 in Cochrane Reviews	0

Base de datos: LILACS / BVS
 Fecha de actualización de búsqueda: 08/08/2024

Componente	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Intervención	1	(mh:("Vacunas contra el Dengue"))	1245
	2	(tak-003) OR ("dengue tetravalent vaccine") OR ("tetravalent dengue vaccine") OR ("dengue vaccine")	4322
	3	(mh:((mh:("Vacunas contra el Dengue")))) OR ((tak-003) OR ("dengue tetravalent vaccine") OR ("tetravalent dengue vaccine") OR ("dengue vaccine"))	4322
Filtro: LILACS	4	(mh:((mh:("Vacunas contra el Dengue")))) OR ((tak-003) OR ("dengue tetravalent vaccine") OR ("tetravalent dengue vaccine") OR ("dengue vaccine")) AND (db:("LILACS"))	162
Filtro: Diseño RS y ECA	5	(mh:((mh:("Vacunas contra el Dengue")))) OR ((tak-003) OR ("dengue tetravalent vaccine") OR ("tetravalent dengue vaccine") OR ("dengue vaccine")) AND (db:("LILACS") AND type_of_study:("systematic_reviews" OR "clinical_trials"))	5

Base de datos: SYSVAC
 Fecha de actualización de búsqueda: 08/08/2024

Nº	Búsqueda	Resultado
1	"dengue vaccine"	14

Anexo 2. Selección de la evidencia

