



V JORNADA VIRTUAL DE **ACTUALIZACIÓN EN INMUNIZACIONES** 2024

Medidas de prevención: uso de la vacuna contra el dengue como estrategia focalizada

Prof. Dra Angela Gentile

Hospital de Niños R. Gutierrez

Universidad de Buenos Aires

Estrategia de gestión integrada para la prevención y el control del dengue



El control del Dengue reviste una complejidad tal, que requiere de una estrategia de abordaje diferente a las habituales.

La EGI-dengue es un modelo de gestión que se inició en Las Américas en 2003, y tiene como objetivo fortalecer los programas nacionales con el fin de reducir la morbilidad, la mortalidad y la carga social y económica generada por las epidemias de dengue.



Fuente: OPS/OMS, EGI-Dengue (2018)

<https://www.paho.org/es/temas/dengue/estrategia-gestion-integrada-para-prevencion-control-dengue#:~:text=La%20EGI%2Ddengue%20es%20un,y%20las%20epidemias%20de%20dengue.>

<https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2023-04/Lineamientos para el abordaje integral de dengue 1342023.pdf>

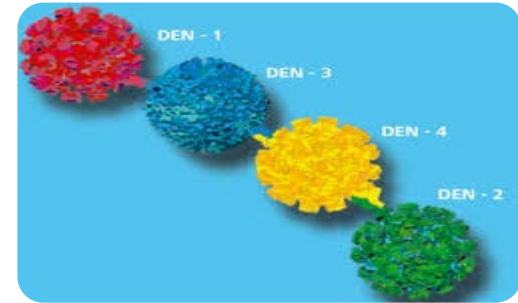
Vacuna para dengue TAK003 (Qdenga)

Características de la Vacuna

Inmunogenicidad y Eficacia

Seguridad.

Indicaciones-Estrategia integrada





Las directrices de la OMS recomiendan lo siguiente para un ensayo de vacuna contra el dengue ¹

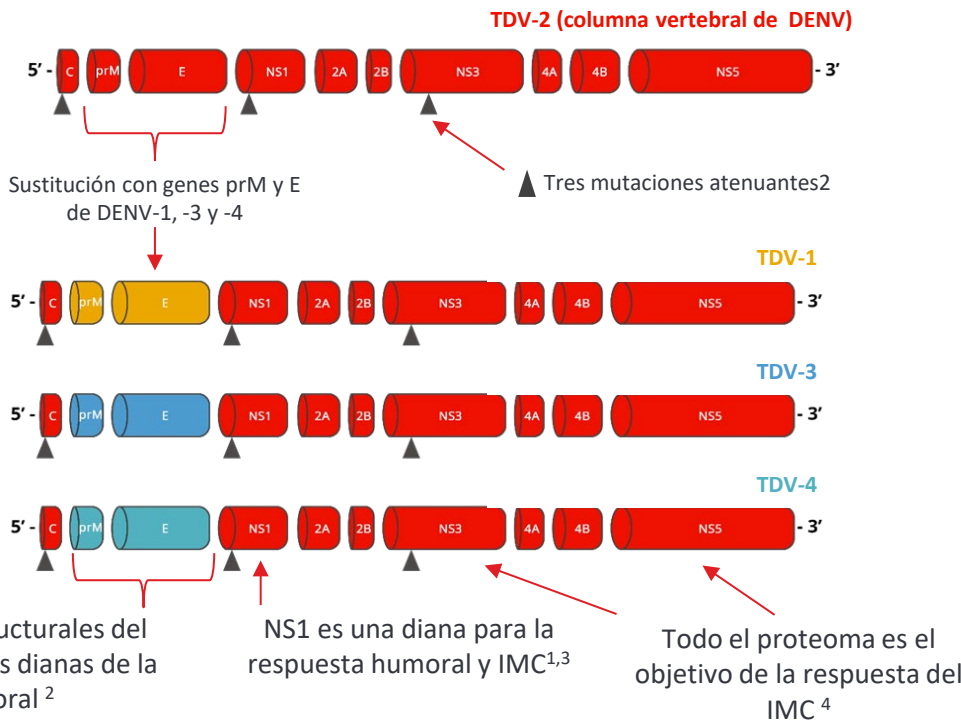
- **Tamaño de muestra grande**
- Capacidad para realizar análisis **estratificados de seguridad y eficacia por estado serológico basal**
- **Vigilancia activa** de todo el dengue y dengue grave
- Un **seguimiento de 3 a 5 años después de** la última dosis
- **Criterios de valoración clínicos** evaluados por **serotipo**
- **Análisis de respuesta inmune** por **serotipo** y por **estado serológico basal**

TAK-003 contiene elementos de los cuatro serotipos de DENV en una columna vertebral atenuada de DENV-2

TAK-003 es una vacuna recombinante viva atenuada basada en DENV-2 (PDK-53)^{1,2}

La composición de TAK-003 está diseñada para provocar respuestas inmunitarias a proteínas estructurales y no estructurales de DENV1,3,4

La estructura genética de TAK-003



C: cápside; DENV: virus del dengue; E: sobre; NS: proteína no estructural; prM: premembrana; TDV-1/2/3/4, cepa DENV serotipo 1/2/3/4. IMC inmunidad mediada por células
 Artículo 1. Osorio JE, et al. *Expert Rev Vaccines* 2016; 15:497–508; 2. Butrapet S, et al. *J Virol* 2000; 74:3011–3019; 3. Ambuel S, et al. *Frente Inmunológico* 2014; 5:263; 4. Chu H, et al. *J Infect Dis* 2015; 212:1618-1628.

El programa TAK-003 incluyó países endémicos y no endémicos



28.175

Participantes*
de 1.5 a 60 años



13

Países*



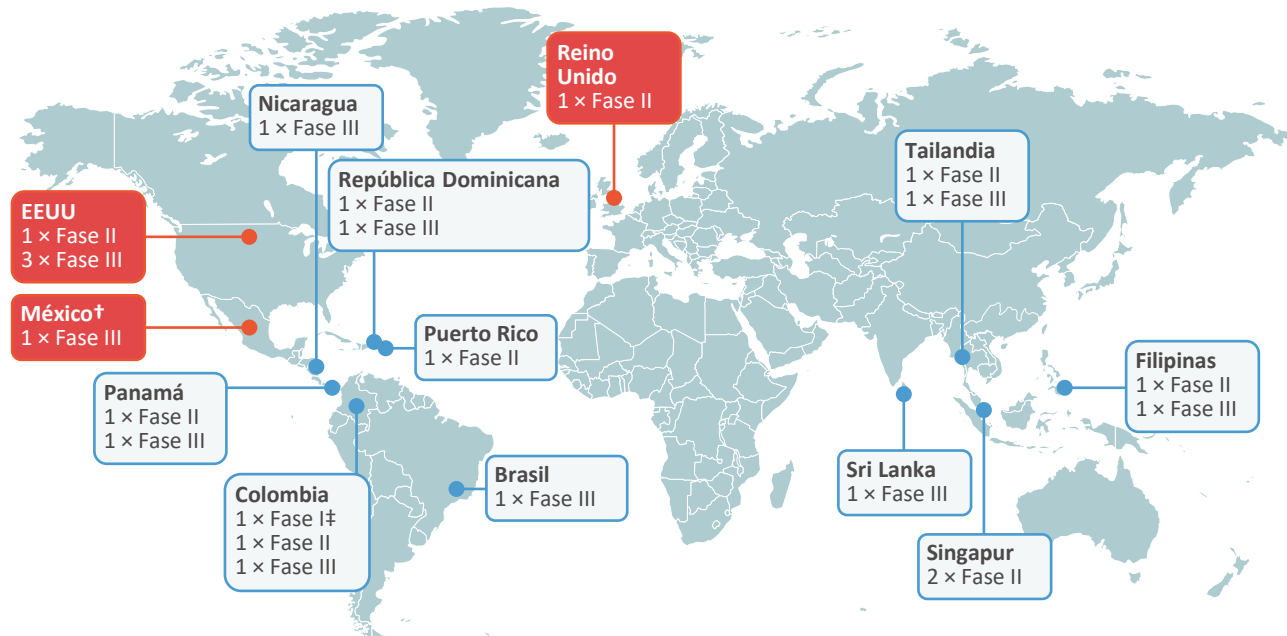
88

Sitios de
investigación*



19

Ensayos
clínicos



El estudio de fase I en Colombia representa uno o más sitios de investigación

No endémico

Endémico

*Estas cifras se refieren a todo el programa de desarrollo clínico y preclínico; †DEN-315 se realizó en una región no endémica de México (país endémico); ‡DEN-102 (Fase I) se realizó en una región no endémica de Colombia.

1. NCT01224639; 2. NCT01765426; 3. NCT01542632; 4. NCT01728792; 5. NCT02193087; 6. NCT01511250; 7. NCT02302066; 8. NCT02425098; 9. NCT03746015; 10. NCT02948829; 11. NCT02747927; 12. NCT03999996; 13. NCT03423173; 14. NCT03342898; 15. NCT03771963; 16. NCT04313244; 17. NCT03525119; 18. NCT03341637. Todo disponible en: www.clinicaltrials.gov (consultado en octubre de 2022).

Ensayo Fase 3 TIDES (DEN-301)

- El ensayo de Fase 3 TIDES, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo está evaluando la seguridad y la eficacia de dos dosis de TAK-003 en la prevención de la fiebre del dengue sintomático confirmada en laboratorio de cualquier gravedad y debido a cualquiera de los cuatro serotipos del virus del dengue en niños y adolescentes.
- Los participantes del estudio fueron asignados al azar para recibir TAK-003, 0.5 ml o placebo, mediante inyección subcutánea en el Día 1 y el Día 90.
- Participantes: **4 a 16 años que viven en América Latina y Asia.**
- El ensayo se lleva a cabo en sitios en áreas endémicas de dengue en Brasil, Colombia, Panamá, República Dominicana y Nicaragua, Filipinas, Tailandia y Sri Lanka, donde existen necesidades insatisfechas en la prevención del dengue y donde hay dengue grave una de las principales causas de enfermedad grave y muerte entre los niños.

Ensayo Fase 3 TIDES (DEN-301)

- El estudio constó de tres partes:
 - Parte 1, evaluó la eficacia de la vacuna (VE) y la seguridad hasta 15 meses después de la primera dosis.
 - Parte 2 continúa durante seis meses adicionales para completar la evaluación de los puntos finales secundarios de VE por serotipo, estado serológico de referencia y gravedad.
 - Parte 3 evalúa la VE y la seguridad a largo plazo siguiendo a los participantes durante tres años adicionales.

<https://www.takedavaccines.com/news/release/takedas-dengue-vaccine-candidate-meets-primary-endpoint-in-pivotal-phase-3-efficacy-trial/>

Los casos de dengue en el grupo placebo tienen una distribución de serotipo diferente en América Latina frente a Asia Pacífico

| Total (n=6687)* | Casos, n (casos hospitalizados, n) |
|--------------------|---------------------------------------|
| En general | 560 (142) |
| DENV-1 | 230 (38) |
| DENV-2 | 193 (82) |
| DENV-3 | 114 (18) |
| DENV-4 | 23 (4) |



| América Latina (n=3694)* | Casos, n (casos hospitalizados, n) |
|-----------------------------|---------------------------------------|
| En general | 202 (30) |
| DENV-1 | 154 (16) |
| DENV-2 | 46 (12) |
| DENV-3 | 2 (2) |
| DENV-4 | 0 (0) |

| Asia Pacífico (n=2993)* | Casos, n (casos hospitalizados, n) |
|----------------------------|---------------------------------------|
| En general | 358 (112) |
| DENV-1 | 76 (22) |
| DENV-2 | 147 (70) |
| DENV-3 | 112 (16) |
| DENV-4 | 23 (4) |

*n=número de participantes en el conjunto de seguridad.

DENV: virus del dengue.

9

Tricou V, Biswal S, Lloyd E, Rauscher M, Folschweiller N. Eficacia y seguridad de la vacuna candidata tetravalente contra el dengue de Takeda (TAK-003) después de 4,5 años de seguimiento. Presentado en la 5ª Cumbre Asiática del Dengue 2022; 13–15 de junio de 2022 Singapur; Grabaciones: adva.asia/5th-asia-dengue-summit-recordings/.

Inmunogenicidad

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



Xavier Stez-Llorens, Vianney Tricox, Dafu Yu, Luis Rivera, José Jimeno, Ana Cecilia Villarroel, Epiphany Dato, Sonia Mazari, Maria Vargas, Margu Brose, Martina Rauscher, Susely Tuboi, Astrid Borkowski, Derek Wallace

Summary

Background Development of vaccines that are effective against all four dengue virus serotypes (DENV-1–4) in all age groups is important. Here, we present 18-month interim data from an ongoing study undertaken to assess the immunogenicity and safety of Takeda's tetravalent dengue vaccine (TDV) candidate over 48 months in children living in dengue-endemic countries.

Lancet Infect Dis 2017

Published Online

November 6, 2017

[http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30632-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30632-3)

Produce respuesta de Ac. Neutralizantes contra los cuatro serotipos de Dengue en niños y adolescentes de 2 a 17 años, independientemente de la exposición previa.

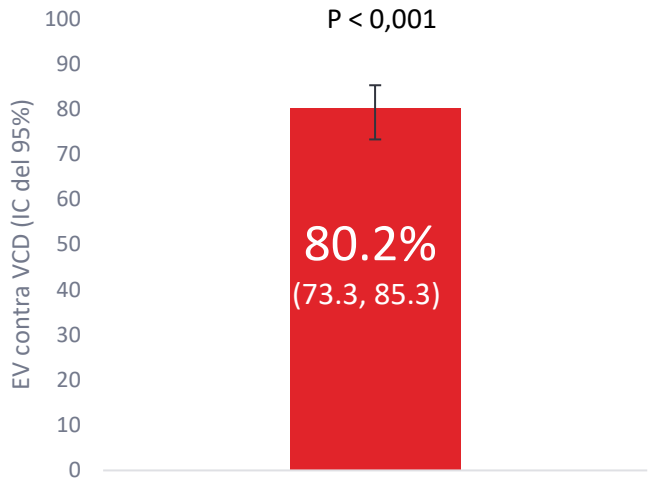
- **Al sexto mes, el 85% de los sujetos eran seropositivos para los cuatro serotipos, luego de dos dosis, comparado con el 68% que recibió una dosis.**
- Los Ac se elevan un mes después de la primera dosis y permanecen elevados por lo menos 6 meses y podría ser más aun (en seguimiento) incluyendo los seronegativos al momento de la vacunación.
- Una segunda dosis de TDV induce un aumento de Ac contra DENV-3 y DENV-4 en niños que eran seronegativos en el momento de la vacunación, induciendo mejor respuesta humoral y celular.

TAK-003 demostró una alta eficacia tanto para prevenir dengue sintomático como hospitalización causada por cualquier serotipo

Los criterios de valoración primarios y secundarios se cumplieron a los 12 y 18 meses

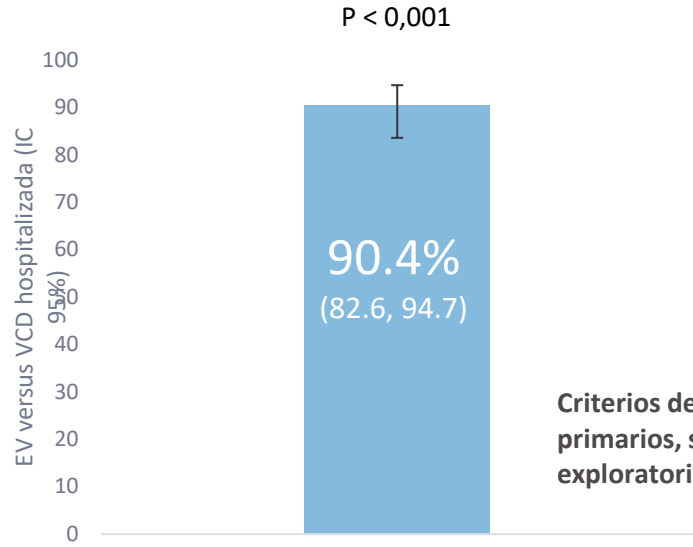
Criterio de valoración primario: EV frente a Dengue virológicamente confirmado sintomático (DVC) ^{1*}

30 días después de la segunda dosis hasta el final de los 12 meses (PPS)



Criterio de valoración secundario: EV contra DVC hospitalizado ^{2*}

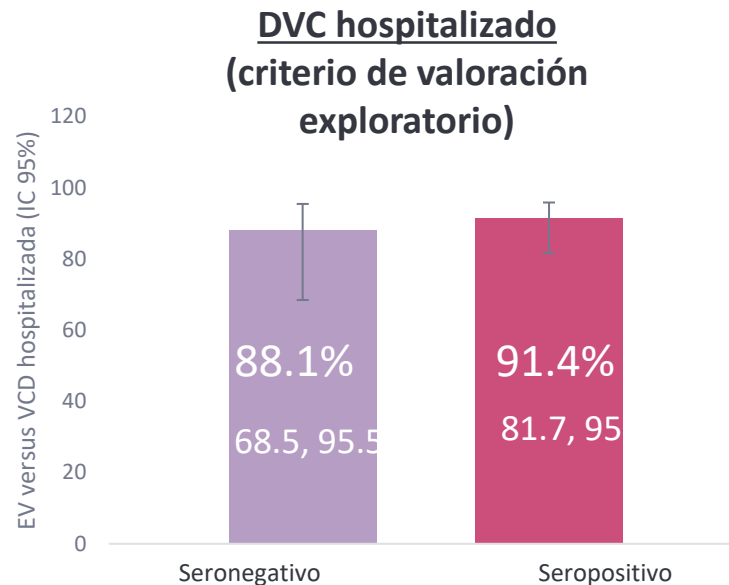
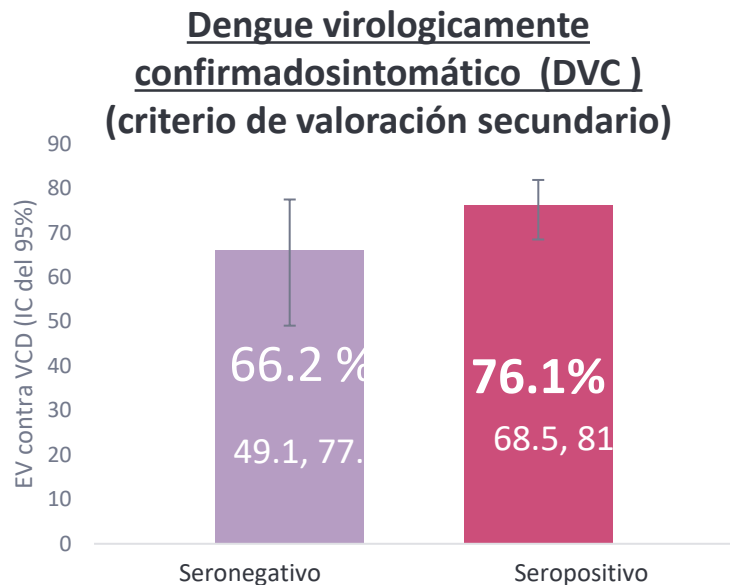
30 días después de la segunda dosis hasta el final de los 18 meses (PPS)



Criterios de valoración primarios, secundarios y exploratorios

¹ Bishwal, et al. Lancet 2020;392:1453-63
² Bishwal, et al. N Engl J Med 2020;381:2008-19
IC: intervalo de confianza; DEN: virus del dengue; b2: por conjunto de protocolos; TDA: vacuna tetavalente contra el dengue; VCD: dengue virológicamente confirmado; EV: eficacia de la vacuna
*Los datos representan la eficacia de la vacuna (intervalos de confianza del 95%) para el criterio de valoración primario y el criterio de valoración secundario clave

TAK-003 demostró eficacia contra DVC sintomático y hospitalización causada por dengue, independientemente del estado serológico basal hasta los 18 meses^{1*}



*30 días después de la segunda dosis hasta el final de 18 meses en el conjunto por protocolo

N se refiere al número de participantes en el conjunto por protocolo.

Los números de DVC (densidad de incidencia) se basan en el número de participantes evaluados

Seronegativo al inicio del estudio: Seronegativo a los cuatro serotipos del dengue; Seropositivo al inicio del estudio: título neutralizante recíproco ≤ 10 para uno o más serotipos de dengue

IC: intervalo de confianza; TDV: Vacuna tetravalente contra el dengue; VCD: dengue virológicamente confirmado; EV: eficacia de la vacuna

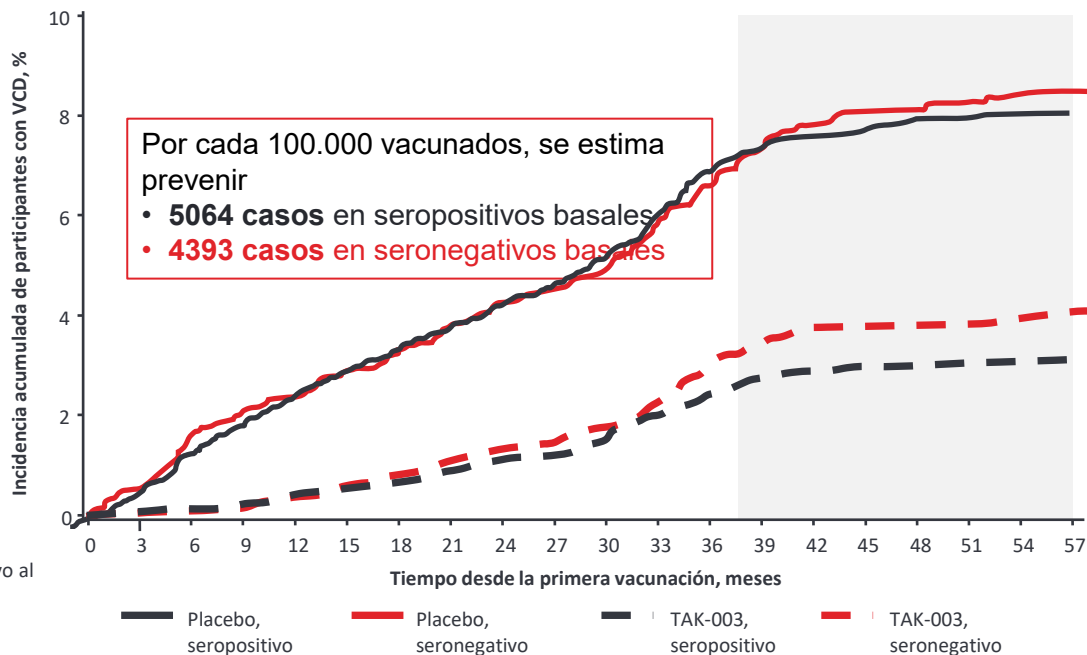
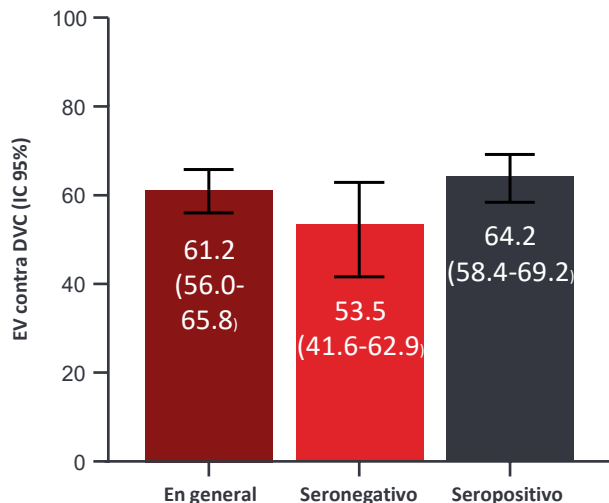
1. Biswal, *et al. Lancet* 2020;395:1423–33

Criterios de valoración secundarios y exploratorios



Análisis exploratorio - Eficacia global frente a Dengue virológicamente confirmado sintomático a los 4,5 años según estado serológico basal.

Incidencia acumulada de DVC hasta 4,5 años después de la segunda dosis, Análisis de subgrupos por estado serológico basal



Seronegativo al inicio del estudio: seronegativo a los 4 serotipos de VDEN. Seropositivo al inicio: título neutralizante recíproco ≥ 10 para el serotipo DENV ≥ 1 .

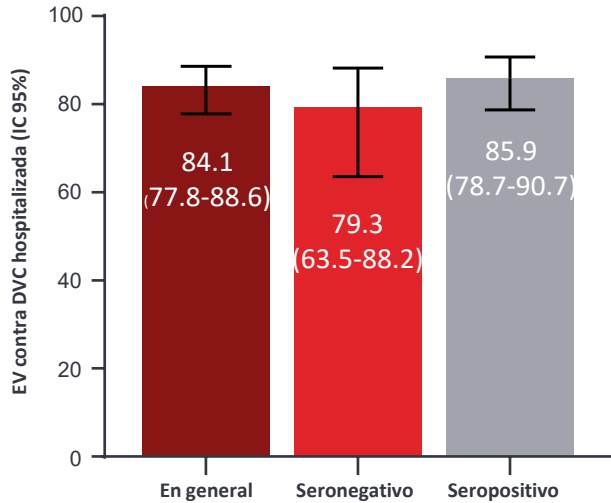
DENV: virus del dengue; VCD: dengue virológicamente confirmado; EV: eficacia de la vacuna.

^aPrimera dosis a 54 meses después de la segunda dosis en el conjunto de seguridad.

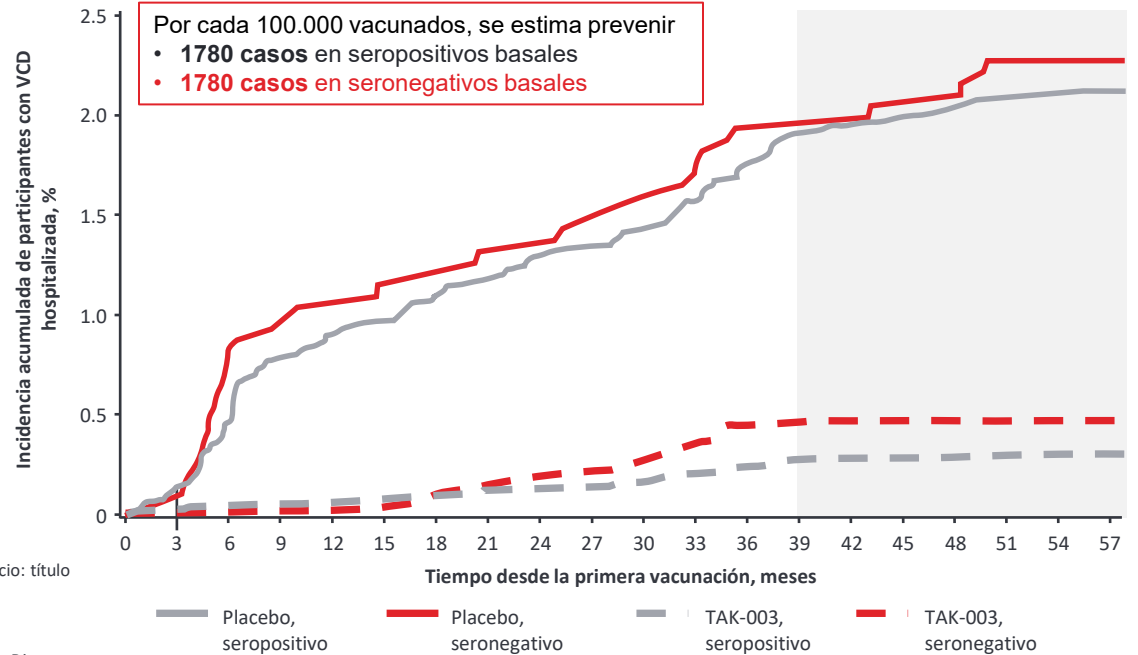
1. Biswal S, et al. Presented at CISTM17; May 19-22, 2021; Virtual. 2. Rivera L, et al. *Clin Infect Dis.* 2022;75(1)107-117.

Análisis exploratorio - Eficacia global contra la hospitalización causada por dengue a los 4,5 años ^{1,a}

EV contra DVC hospitalizado hasta 4,5 años después de la segunda dosis, según el estado serológico basal



Incidencia acumulada de DVC hospitalizado hasta 4,5 años después de la segunda dosis, análisis de subgrupos por estado serológico basal



Seronegativo al inicio del estudio: seronegativo a los 4 serotipos de VDENV. Seropositivo al inicio: título neutralizante recíproco ≥ 10 para el serotipo DENV ≥ 1 .

DENV: virus del dengue; VCD: dengue virológicamente confirmado; EV: eficacia de la vacuna.

*Primera dosis a 54 meses después de la segunda dosis en el conjunto de seguridad.

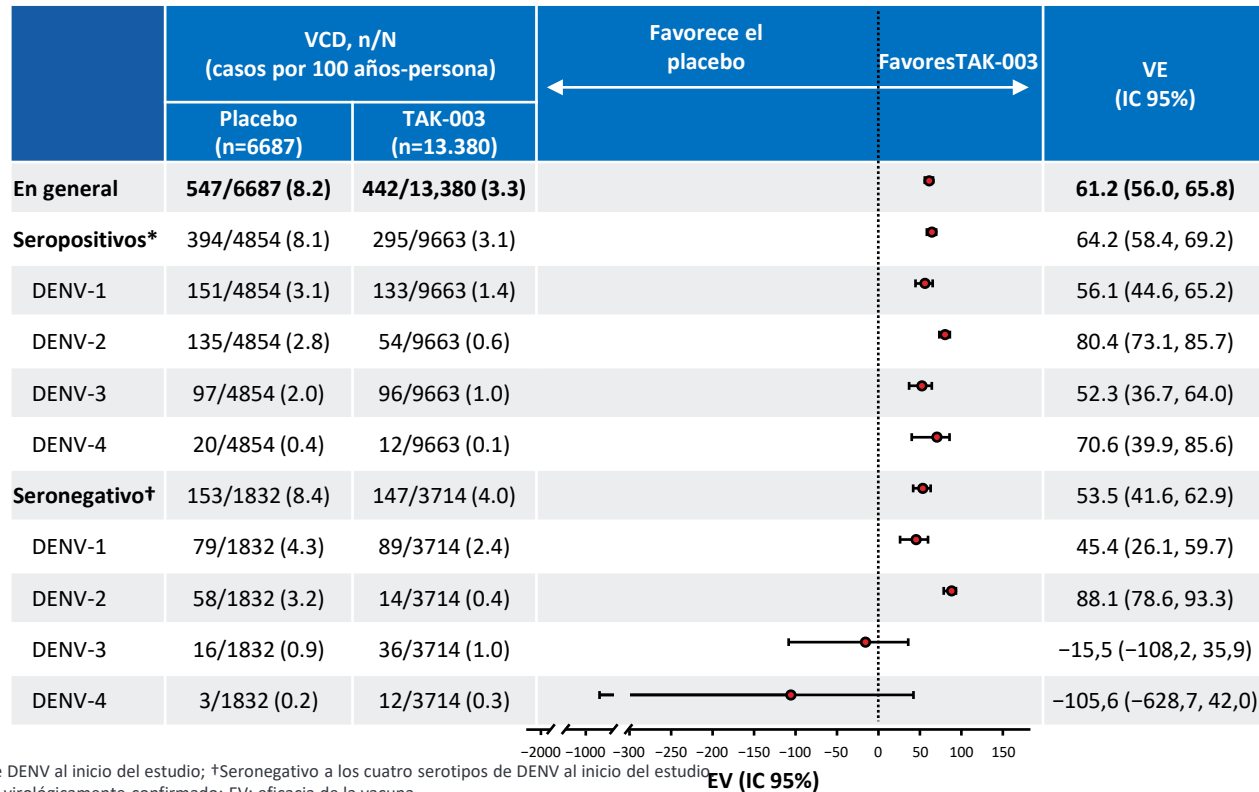
1. Biswal S, et al. Presented at CISTM17; May 19-22, 2021; Virtual. 2. Rivera L, et al. *Clin Infect Dis*. 2022;75(1):107-117.

La EV contra DVC varió según el serotipo y el estado serológico hasta 54 meses después de la 2ª dosis

TAK-003 fue eficaz contra VCD causado por los cuatro serotipos en los seropositivos basales y DENV-1 y DENV-2 en los seronegativos basales

No se demostró EV contra DENV-3 en seronegativos basales

La evaluación robusta de DENV-4 en seronegativos no fue posible debido a la baja incidencia



*Título neutralizante recíproco ≥ 10 para uno o más serotipos de DENV al inicio del estudio; †Seronegativo a los cuatro serotipos de DENV al inicio del estudio
 IC: intervalo de confianza; DENV: virus del dengue; VCD: dengue virológicamente confirmado; EV: eficacia de la vacuna.

Tricou V, Biswal S, Lloyd E, Rauscher M, Folschweiller N. Eficacia y seguridad de la vacuna candidata tetravalente contra el dengue de Takeda (TAK-003) después de 4,5 años de seguimiento. Presentado en la 5ª Cumbre Asiática del Dengue 2022; 13–15 de junio de 2022 Singapur; Grabaciones: adva.asia/5th-asia-dengue-summit-recordings/.

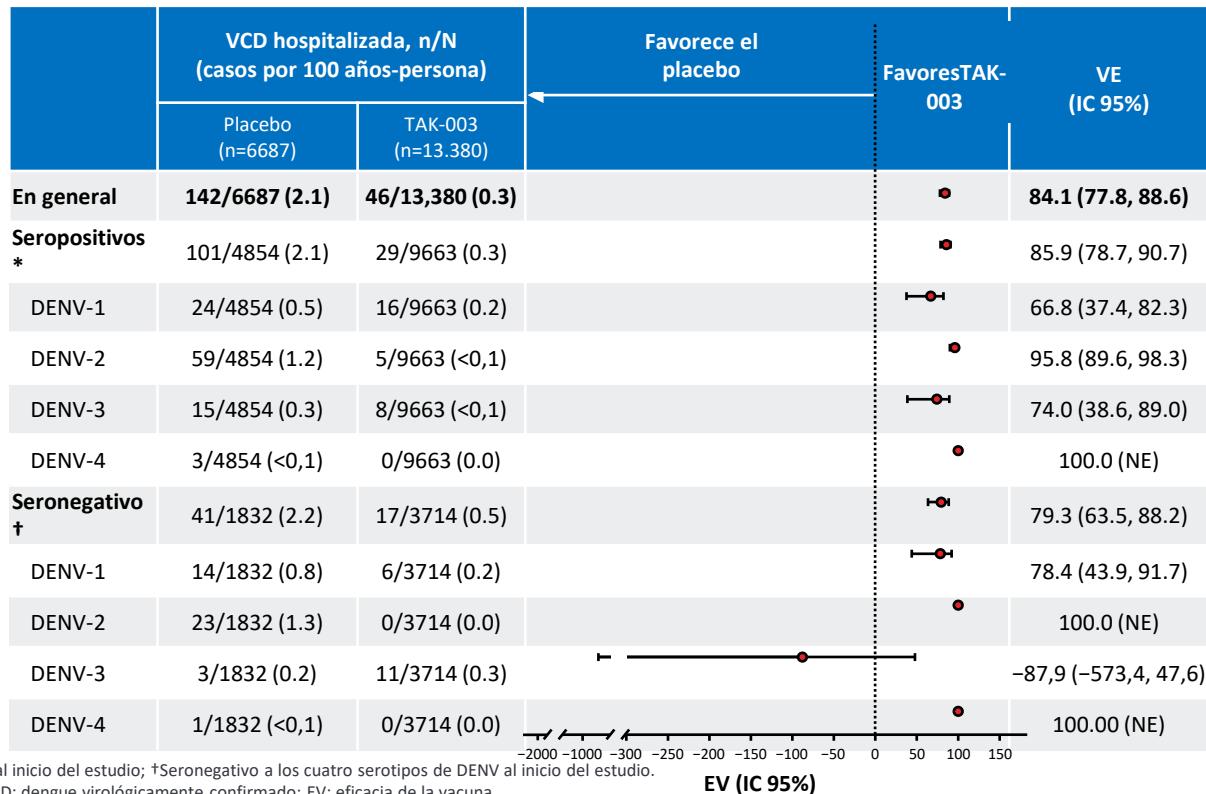
Eficacia y seguridad a largo plazo de la vacuna candidata contra el dengue de Takeda (TAK-003) tras 4,5 años de seguimiento | VV-MEDMAT-80424 | Fecha de aprobación: marzo de 2023

La EV contra VCD hospitalizada varió según el serotipo y el estado serológico hasta 54 meses después de la 2ª dosis

TAK-003 fue eficaz contra VCD hospitalizado causada por los cuatro serotipos en los seropositivos basales y DENV-1 y DENV-2 en los seronegativos basales

No se demostró EV contra VCD hospitalizada causada por DENV-3 en seronegativos basales

La evaluación robusta de VCD hospitalizada causada por DENV-4 en seronegativos no fue posible debido a la baja incidencia



*Título neutralizante recíproco ≥ 10 para uno o más serotipos de DENV al inicio del estudio; †Seronegativo a los cuatro serotipos de DENV al inicio del estudio.

IC: intervalo de confianza; DENV: virus del dengue; NE, no estimable; VCD: dengue virológicamente confirmado; EV: eficacia de la vacuna.

Tricou V, Biswal S, Lloyd E, Rauscher M, Folschweiller N. Eficacia y seguridad de la vacuna candidata tetravalente contra el dengue de Takeda (TAK-003) después de 4,5 años de seguimiento. Presentado en la 5ª Cumbre Asiática del Dengue 2022; 13–15 de junio de 2022 Singapur; Grabaciones: adva.asia/5th-asia-dengue-summit-recordings/.

Eficacia y seguridad a largo plazo de la vacuna candidata contra el dengue de Takeda (TAK-003) tras 4,5 años de seguimiento | VV-MEDMAT-80424 | Fecha de

aprobación: marzo de 2023

Estudios de inmunopuente

- No se ha realizado ningún estudio de eficacia clínica en sujetos a partir de los 17 años de edad.
- La eficacia de Qdenga en ≥ 17 años de edad se ha inferido de la eficacia clínica obtenida entre los 4 y los 16 años de edad extrapolando los datos de inmunogenicidad.
- La inmunogenicidad de Qdenga en adultos de 18 a 60 años se evaluó en el DEN-304, un estudio de fase III doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo en un país no endémico (EE. UU.).
- **Se espera protección contra la enfermedad del dengue en los adultos, aunque se desconoce la magnitud real de la eficacia con respecto a la observada en niños y adolescentes.**

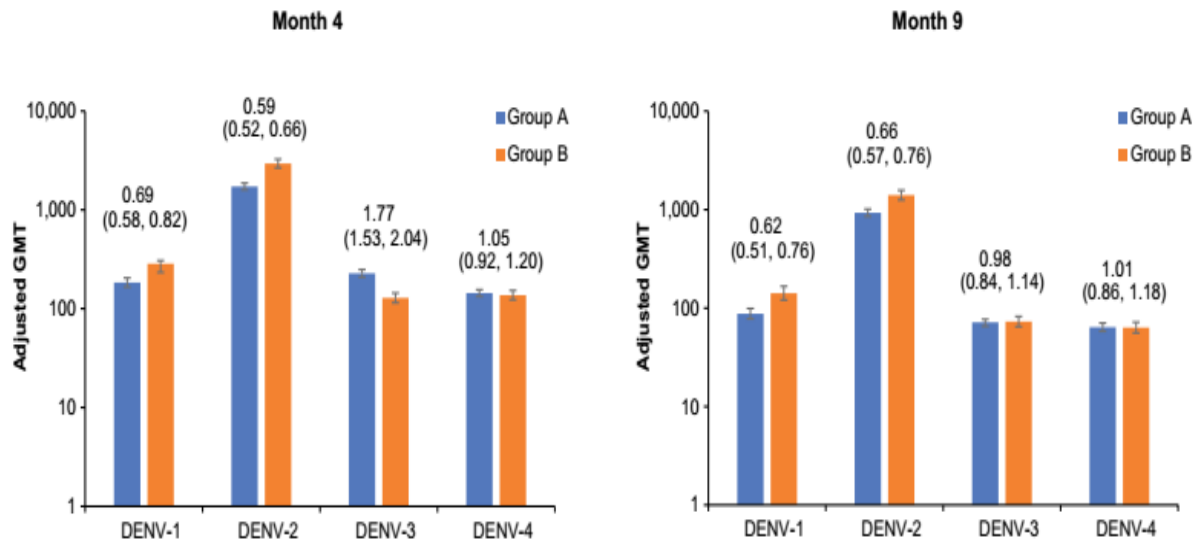
ARTICLE OPEN



Bridging the immunogenicity of a tetravalent dengue vaccine (TAK-003) from children and adolescents to adults

Inge LeFevre^{1,2}, Lulu Bravo^{2,9}, Nicolas Folschweiller¹, Eduardo Lopez Medina³, Edson Duarte Moreira Jr⁴, Francesco Nordio⁵, Mayuri Sharma⁵, Leslie M. Tharenos⁶, Vianney Tricou³, Veerachai Watanaveeradej⁷, Peter J. Winkler⁸ and Shibadas Biswal^{5,8}

Las respuestas de anticuerpos neutralizantes fueron comparables en ambos estudios luego de recibir un programa de TAK-003 de dos dosis (meses 0 y 3).



1 GMRs of dengue-neutralizing antibodies. Adjusted GMRs (95% CI) of dengue-neutralizing antibodies reported for each serotype in eLINE seronegative participants aged 4–16 years (DEN-301; Group A) vs. aged 18–60 years (DEN-304; Group B) (per protocol sets)³³. Abbreviations: CI confidence interval, DENV dengue virus, GMR geometric mean ratio, GMT geometric mean titer.

Efectos adversos

- Las reacciones adversas generalmente ocurrieron en los 2 días posteriores a la inyección, fueron de intensidad leve a moderada, tuvieron una duración breve (de 1 a 3 días) y fueron menos frecuentes tras la segunda dosis.

Efectos adversos:

- **Muy frecuentes (>1/10):** dolor y enrojecimiento en el lugar de la inyección, dolor de cabeza, dolor muscular, malestar general, debilidad, infecciones de la nariz o la garganta y fiebre.
- **Frecuentes ($\leq 1/10$):** hinchazón, hematomas, picazón, en el lugar de la inyección, dolor o inflamación de la nariz o la garganta y las amígdalas, dolor articular, enfermedad similar a la gripe.
- **Poco frecuentes ($\leq 1/100$):** diarrea, astenia, dolor abdominal, malestar, vómitos, mareos, **prurito, rash, urticaria**, cansancio, sangrado y/o cambios en el color de la piel en el lugar de la inyección, inflamación de las vías respiratorias y secreción nasal.
- **Muy Infrecuentes ($\leq 1/10.000$):** angioedema

- **Efectos adversos adicionales en niños de 4 a 5 años de edad:**
- **Muy frecuentes:** disminución del apetito, somnolencia e irritabilidad.

Seguridad

- Se realizó un análisis de seguridad integrado de dos estudios fase 2 y tres de fase 3, donde no se identificaron riesgos de seguridad importantes. La vacuna fue bien tolerada entre 4 y 60 años, independientemente del estado serológico basal de DENV, edad o sexo (*Patel et al. 2023*).

¿Que sucedió en el mundo real?



Short communication

Safety signal detected: Anaphylaxis after attenuated dengue vaccine (TAK-003) – Brazil, march 1, 2023–march 11, 2024

Jadher Percio^{*}, Carla Dinamerica Kobayashi, Roberta Mendes Abreu Silva, Ana Karolina Barreto Berselli Marinho, Leon Capovilla, Paulo Henrique Santos Andrade, Martha Elizabeth Brasil da Nóbrega, Cibelle Mendes Cabral, Monica Brauner de Moraes, Guilherme Loureiro Werneck, Eder Gatti Fernandes

Ministry of Health of Brazil, Secretariat of Health and Environmental Surveillance, Brasília – Federal District, Brazil

Table 1

Description of Adverse Events Following Immunization (AEFI) cases by hypersensitivity diagnoses related to the attenuated tetravalent dengue vaccine, March 1, 2023, to March 11, 2024, Brazil. (Total doses administered: 380,358).

| Diagnoses | n | Notification rate per million doses administered |
|-----------------------------------|----|--|
| Hypersensitivity reactions | 95 | 249.8 |
| Late Hypersensitivity | 10 | 26.3 |
| Immediate Hypersensitivity | | |
| Non-Anaphylaxis | 61 | 160.4 |
| Anaphylaxis* | 24 | 63.1 |
| Anaphylactic Shock | 3 | 7.9 |

* Anaphylaxis was defined according to the criteria of the Brighton Collaboration and WAO: World Allergy Organization.

Datos preliminares

Table 2

Description of anaphylaxis cases reported for the attenuated tetravalent dengue vaccine, March 1, 2023, to March 11, 2024, Brazil. (N = 24).

| Variables | n | % |
|---|------|---------|
| Gender | | |
| Female | 13 | 54.2 |
| Male | 11 | 45.8 |
| Age (years) | | |
| Median in years (range) | 10.5 | (4–38) |
| Co-administered vaccines | | |
| No | 20 | 83.3 |
| Yes | 4 | 16.7 |
| Outcome* | | |
| Recovery without sequelae | 11 | 45.8 |
| Under observation | 8 | 33.3 |
| Not specified | 5 | 20.8 |
| History of previous allergy | | |
| No | 3 | 12.5 |
| Yes | 2 | 8.3 |
| Not specified | 19 | 79.2 |
| Onset of symptoms time | | |
| Median in minutes (range) | 28.5 | (3–160) |
| ≤15 min | 10 | 41.7 |
| 16 to 30 min | 5 | 20.8 |
| > 30 min | 9 | 37.5 |
| Brighton certainty level[†] | | |
| Level 1 | 12 | 50.0 |
| Level 2 | 0 | – |
| Level 3 | 12 | 50.0 |
| Use of adrenaline | | |
| Yes | 11 | 45.8 |
| No | 13 | 54.2 |

Seguimiento: Total de notificaciones de reacciones de hipersensibilidad y su incidencia por dosis administradas SE 1 del 2023 al 32 del 2024, Brasil

| Diagnósticos | Number of notifications | Incidence per 1,000,000 doses administered |
|----------------------------|-------------------------|--|
| Hypersensitivity reactions | 533 | 183.1 |
| Delayed hypersensitivity | 133 | 45.7 |
| Immediate hypersensitivity | 400 | 137.4 |
| Non-anaphylaxis | 321 | 110.3 |
| Anaphylaxis | 79 | 27.1 |
| Anaphylactic shock | 5 | 1.7 |

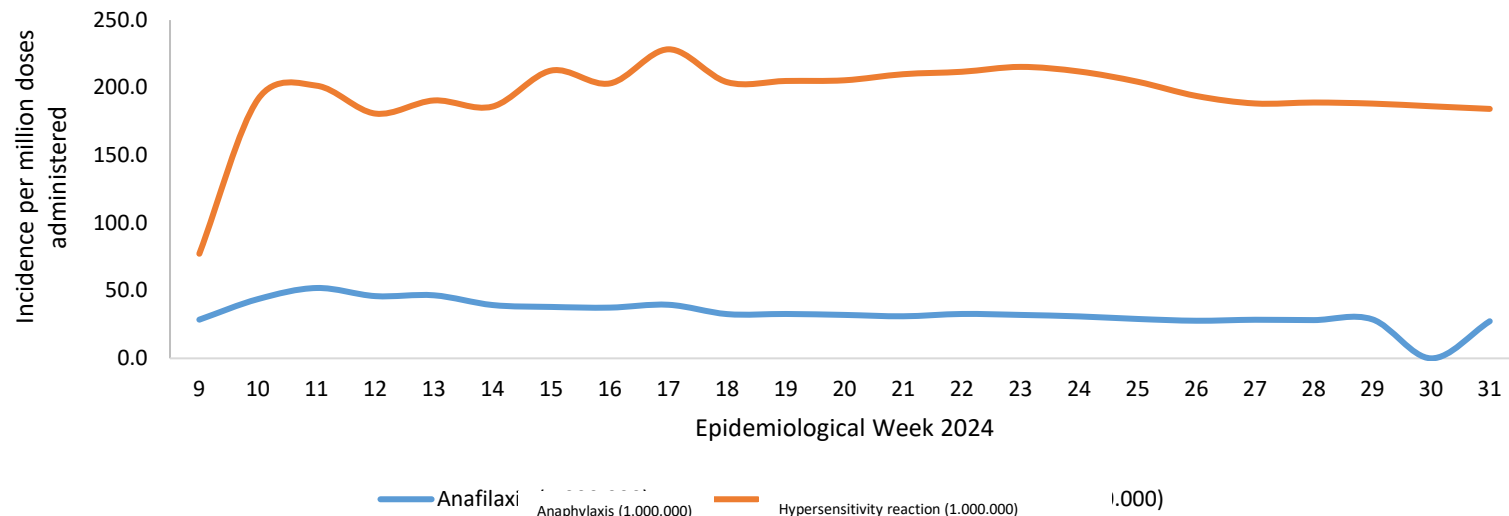
Nro. de dosis enviadas a los estados y al Distrito Federal : 4,792,411
Nro de dosis registradas en SUS (hasta Agosto 25) 2,142,549 (44.73%)

Dosis no registradas : 2,647,547

Primeras dosis: 1,728,777

Segundas dosis 413,751

Tasa de anafilaxia y reacciones de hipersensibilidad por millón de dosis administradas por SE , Brasil, 2024



Source: e-SUS Notifica data (ESAVI Module) updated on August 7, 2024

Cortesía PAI Brasil.

Argentina: Número y tasa cada 100.000 dosis administradas de ESAVI con vacuna Qdenga® según clasificación. (1/1 hasta el 31/7 de 2024)

La mayoría de estos ocurrieron entre los días 7 y 10 (ventana 3 a 17 días)

| ESAVI | N° ESAVI | Tasa cada 100.000 d.a. |
|--------------------|----------|------------------------|
| LEVES | 226 | 108.36 |
| GRAVES | 21 | 10.07 |
| ERROR PROGRAMÁTICO | 26 | 12.46 |
| TOTAL | 273 | 130.90 |

- La mayoría de las notificaciones se concentraron en los meses de marzo y abril y en el grupo etario de 18 a 60 años.
- El 67,5% de los ESAVI correspondieron al sexo femenino y la media de edad fue de 38,9 años, mediana de 40 años

Argentina: Tipos de ESAVIs notificados y tasa por 100.000 dosis administradas (n= 250.000 dosis)

| Diagnóstico | Cantidad de eventos | Tasa x 100.000 da |
|--------------------------------|---------------------|-------------------|
| enfermedad tipo dengue | 112 | 53.70 |
| inflamación localizada aguda | 18 | 8.63 |
| reacción alérgica | 17 | 8.15 |
| malestar general | 10 | 4.79 |
| fiebre | 7 | 3.36 |
| erupción cutánea | 5 | 2.40 |
| náuseas y vómitos | 4 | 1.92 |
| anafilaxia | 3 | 1.44 |
| adenomegalia localizada | 2 | 0.96 |
| artralgia | 2 | 0.96 |
| cefalea | 2 | 0.96 |
| dolor en el sitio de inyección | 1 | 0.48 |
| dolor retroocular | 1 | 0.48 |
| erupción purpúrica | 1 | 0.48 |
| prurito | 1 | 0.48 |

- Del total de ESAVI notificados, 186 eventos han sido clasificados por la CoNaSeVa como relacionados al producto.
- En nuestro país hasta el 31 de julio de 2024 se han notificado:
 - 17 reacciones alérgicas con vacuna Qdenga® (tasa 8,15 cada 100.000) y
 - 3 eventos de anafilaxia (tasa 1,44 cada 100.000).

Argentina: Tipos de ESAVIs notificados y tasa por 100.000 dosis administradas

| Diagnóstico | Cantidad de eventos | Tasa x 100.000 da |
|--------------------------------|---------------------|-------------------|
| enfermedad tipo dengue | 112 | 53.70 |
| inflamación localizada aguda | 18 | 8.63 |
| reacción alérgica | 17 | 8.15 |
| malestar general | 10 | 4.79 |
| fiebre | 7 | 3.36 |
| erupción cutánea | 5 | 2.40 |
| náuseas y vómitos | 4 | 1.92 |
| anafilaxia | 3 | 1.44 |
| adenomegalia localizada | 2 | 0.96 |
| artralgia | 2 | 0.96 |
| cefalea | 2 | 0.96 |
| dolor en el sitio de inyección | 1 | 0.48 |
| dolor retroocular | 1 | 0.48 |
| erupción purpúrica | 1 | 0.48 |
| prurito | 1 | 0.48 |

- Del total de ESAVI notificados, **186 eventos han sido clasificados por la CoNaSeVa como relacionados al producto.**
- En nuestro país hasta el 31 de julio de 2024 se han notificado:
- 17 reacciones alérgicas con vacuna Qdenga® (tasa 8,15 cada 100.000) y
- 3 eventos de anafilaxia (tasa 1,44 cada 100.000).

Viremia post vacuna

- En el estudio clínico DEN-205, se observó viremia transitoria después de la vacunación en el 49% de los seronegativos y en el 16% de los seropositivos.
- **La viremia por lo general comenzó en la segunda semana después de la primera inyección y tuvo una duración media de 4 días.**
- La viremia vacunal se asoció con síntomas transitorios, de leves a moderados, como dolor de cabeza, artralgia, mialgia y **rash** en algunos sujetos.
- La viremia por la vacuna se detecta en raras ocasiones después de la segunda dosis.
- **El estudio de fase 2 en adultos de 21 a 45 años mostró que la viremia por virus vacunal fue más frecuente por DEN 2, con un pico de incidencia a los 11 días y resolución al día 30 en casi todos los sujetos. La viremia fue más frecuente en seronegativos y de mayor duración.**

Diagnóstico de dengue en vacunados

Inicio de síntomas en
primeros 30 días post
vacunación

Inicio de síntomas
después de 30 días
post vacunación

Algoritmo modificado

Algoritmo regular

Escenario 1. Persona vacunada contra dengue con inicio de síntomas de sospecha de dengue y cuadro clínico compatible con dengue con signos de alarma o dengue grave en los primeros 30 días post vacunación (primera o segunda dosis).

| Resultado de pruebas diagnósticas | Interpretación y conducta |
|--|--|
| RT-qPCR positivo Y secuenciación genómica con identificación de viremia por virus vacunal | Dengue por virus vacunal. Aunque la reactivación a virulencia por el momento es un riesgo teórico, es necesario documentar e investigar estos casos. |
| RT-qPCR positivo Y secuenciación genómica con identificación de viremia por virus salvaje | Dengue por virus salvaje. Puede ser un caso en el que la infección ocurrió previo y muy cerca a la vacunación. La persona se encontraba en periodo de incubación al momento de la vacunación. |
| RT-qPCR positivo Y Secuenciación con identificación de viremia por ambos virus | Dengue por coinfección. Se pueden combinar las dos situaciones anteriores. Es necesario documentar e investigar estos casos. |
| RT-qPCR negativo | No es un caso de dengue |

Escenario 2. Persona vacunada contra dengue con inicio de síntomas de sospecha de dengue y cuadro clínico compatible con dengue con signos de alarma o dengue grave después de los primeros 30 días post vacunación (primera o segunda dosis).

| Resultado de prueba diagnóstica | Interpretación y conducta |
|---------------------------------|--|
| RT-qPCR positivo | <p>Caso de dengue por virus salvaje</p> <p><i>Esquema de vacunación incompleto:</i> Protección incompleta, caso por virus salvaje con infección pre vacunación o post vacunación</p> <p><i>Esquema de vacunación completo:</i> Dependiendo del tiempo post vacunación, puede corresponder a una falla en la inmunización primaria o secundaria. Se debe confirmar que la persona si fue efectivamente vacunada.</p> |
| RT-qPCR negativo | No es un caso de dengue |

Aspectos programáticos

Vacuna viral atenuada



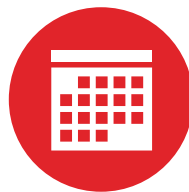
Indicación

Prevención del dengue en individuos de ≥ 4 años de edad, independientemente de la exposición previa al dengue



Modo de administración

Uso subcutáneo



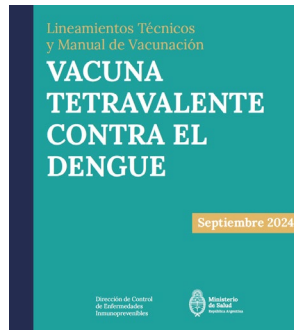
Esquema de dosis

Dos dosis (0 y 3 meses)



Presentación

Vacuna liofilizada para la reconstitución

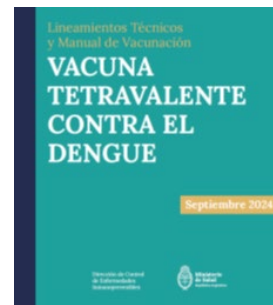


DENV: virus del dengue.

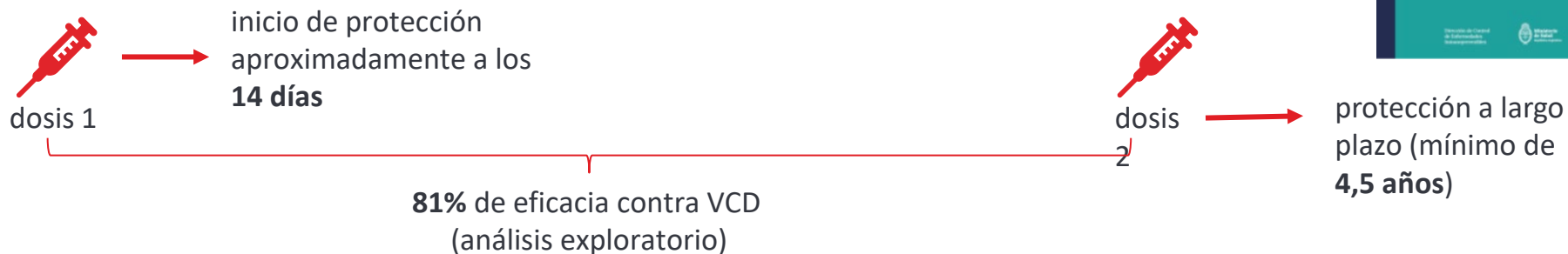
TAK-003 SmPC. Disponible en: ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/qdenga.

Private and confidential. Do not distribute.

Esquema de vacunación



¿Cuándo se alcanza la protección y cuánto dura? ^{1, 2}



¿Es importante aplicarse la segunda dosis?

La segunda dosis **NO es un refuerzo**. Para adquirir la protección completa que ofrece el esquema de vacunación, debe aplicarse la segunda dosis **90 días** después de la primera, o en la fecha más cercana a ese período.

Este esquema de dos dosis aumenta la seropositividad tetravalente en seronegativos de referencia, en comparación con el uso de una sola dosis.

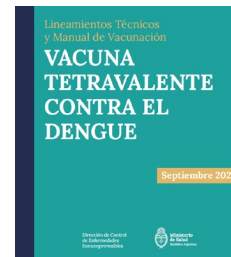
El esquema de 3 meses permitió lograr rápidamente esta mayor seroconversión, acortando el tiempo durante el que estas personas son vulnerables al dengue.¹

1. Biswal, S., et al., *Efficacy of a Tetravalent Dengue Vaccine in Healthy Children and Adolescents*. N Engl J Med, 2019. 381(21): p. 2009-2019

2. Petri, E., et al., *Early Onset of Protection of the TAK-003 Dengue Vaccine Data From the DEN-301 Clinical Trial*, in *The 18th Conference of the International*

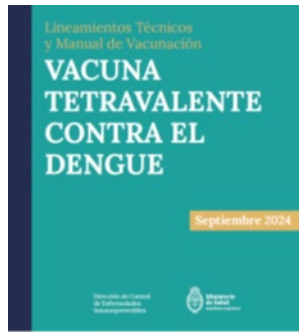
³² *Society of Travel Medicine*. 2023: Basel, Switzerland..

Co-administración de vacuna Dengue con otras vacunas



- Existe evidencia que respalda la coadministración de la vacuna Qdenga junto con las vacunas contra la Hepatitis A y la Fiebre Amarilla.
- **Se podría administrarse simultáneamente con vacunas inactivadas incluidas en el Calendario Nacional de Vacunación. Si se aplica el mismo día que otras vacunas inactivadas inyectables, deberán administrarse en sitios de aplicación diferentes.**
- En el caso de la vacuna contra la fiebre amarilla, esta deberá administrarse el mismo día o esperar un intervalo de al menos 30 días, dado que es una vacuna atenuada.

Fuente: Área de Seguridad en Vacunas. Dirección de Control de Enfermedades Immunoprevenibles y CONASEVA-Septiembre 2024.



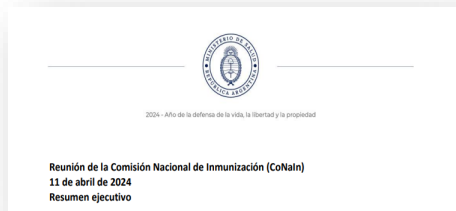
- Cuanto tiempo esperar para administrar una vacuna para Dengue luego de una infección por virus salvaje?

Preferentemente 6 meses

- Cuanto tiempo esperar para administra una vacuna para Dengue luego de una infección por virus salvaje entre la primera dosis y segunda dosis?

3 meses

Comisión Nacional de Inmunizaciones - CONAIN



- Se acuerda avanzar con la estrategia focalizada y escalonada lo antes posible teniendo en cuenta que el esquema consta de **dos dosis con un intervalo de tres meses** para lograr la eficacia prevista para esta vacuna. Hay existencia de zonas con localidades con menor incidencia comparadas con las regiones del NOA y NEA, pero con altas densidades poblacionales, sobre todo en la región Centro, que presentaron un aumento histórico del número de casos.
- Población objetivo: **15 a 39 años** y en los departamentos priorizados según:
 - Tasa de incidencia acumulada
 - Densidad poblacional
 - Determinantes sociales
 - Acceso y calidad de la atención
- Acuerdan en encarar la estrategia de manera simultánea, el modelaje y análisis económico es importante pero no debe condicionar el comienzo de la vacunación.
- Fortalecer la vigilancia epidemiológica y seguridad
- La estrategia está pensada por incidencia y por edad

Conclusiones

- Por su intensidad y magnitud, la Argentina atraviesa la epidemia de dengue más importante de su historia.
- Las principales acciones contra el dengue son el control del mosquito *Aedes aegypti* -el principal vector transmisor del virus- y mantener y reforzar las acciones de vigilancia, el diagnóstico temprano y el tratamiento oportuno de los casos de dengue.
- Este año se suma una nueva herramienta: la posibilidad de tener una vacuna que se agrega a las estrategias de prevención.



¡Muchas gracias!