

VI Jornada Virtual de Actualización en Inmunizaciones, 2025

Vacuna Dengue como estrategia focalizada

Prof. Dra Angela Gentile

Hospital de Niños R. Gutiérrez

Universidad de Buenos Aires

Estrategia de gestión integrada: componentes



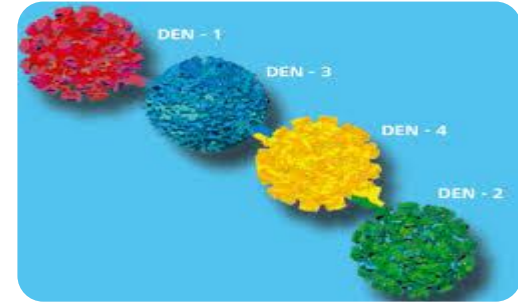
Vacuna para dengue TAK003 (Qdenga)

Características de la Vacuna

Inmunogenicidad y Eficacia

Seguridad.

Indicaciones-Estrategia integrada



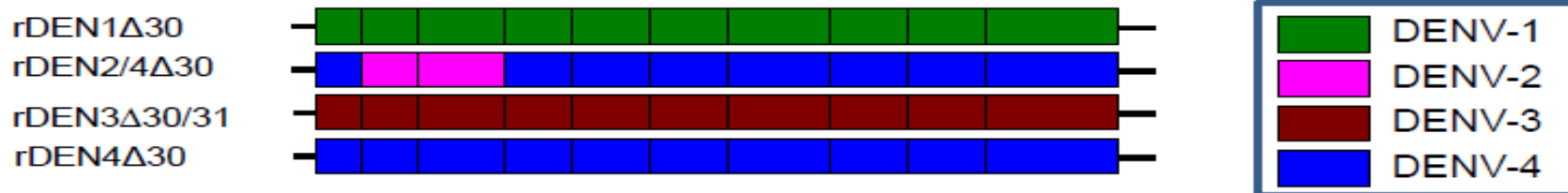


Las directrices de la OMS recomiendan lo siguiente para un ensayo de vacuna contra el dengue ¹

- **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**

Vacuna Butantan DV (TV003)

- Vacuna contra el dengue, actualmente en fase 3 de investigación clínica: ButantanDV®, una versión análoga de la vacuna TV003 desarrollada por el Laboratorio de Enfermedades Infecciosas del Instituto Nacional de Alergia y Enfermedades Infecciosas de los EE.UU.
- La vacuna se compone de virus vaccinales atenuados, incluyendo versiones modificadas de los serotipos DENV-1, DENV-3 y DENV-4, y un virus quimérico que contiene partes de DENV-2 en un entorno DENV-4 modificado,



- Kallás EG, Cintra MAT, Moreira JA. Live, Attenuated, Tetravalent Butantan-Dengue Vaccine in Children and Adults. N Engl J Med. 2024;390(5):397– 408.
- Martinez D, Metz SW, Baric RS. Dengue Vaccines: The Promise and Pitfalls of Antibody-Mediated Protection. Cell Host Microbe. 2021;29(1):13–22.

Vacuna Butantan DV (TV003): resultados interinos

Estudio pivotal: Evaluar la eficacia y la seguridad de la vacuna tetravalente Butantan-Dengue Vaccine (Butantan-DV®), aplicada en **una sola dosis**, contra la enfermedad por dengue en participantes de **2 a 59 años**

En un periodo de reclutamiento de tres años, 16.235 participantes recibieron Butantan-DV® (10.259) o placebo (5.976). Sólo se presentaron casos de DEN 1 y 2 por lo que la eficacia fue evaluada en estos serotipos. La eficacia de la vacuna fue similar en los grupos etarios analizados.

Desenlace	Eficacia acumulativa global, % (IC 95 %)	Eficacia en seropositivos al inicio, % (IC 95 %) (n = 7.516)	Eficacia en seronegativos al inicio, % (IC 95 %) (n = 8.017)
Dengue confirmado por RT-PCR	79,6 (70,0 a 86,3)	89,2 % (77,6 a 95,6)	73,6 % (57,6 a 83,7)
DENV-1	89,5 (78,7 a 95,0)	96,8 (81,0 a 99,8)	85,6 (69,1 a 93,5)
DENV-2	69,6 (50,8 a 81,5)	83,7 (63,1 a 93,5)	57,9 (20,8 a 79,1)

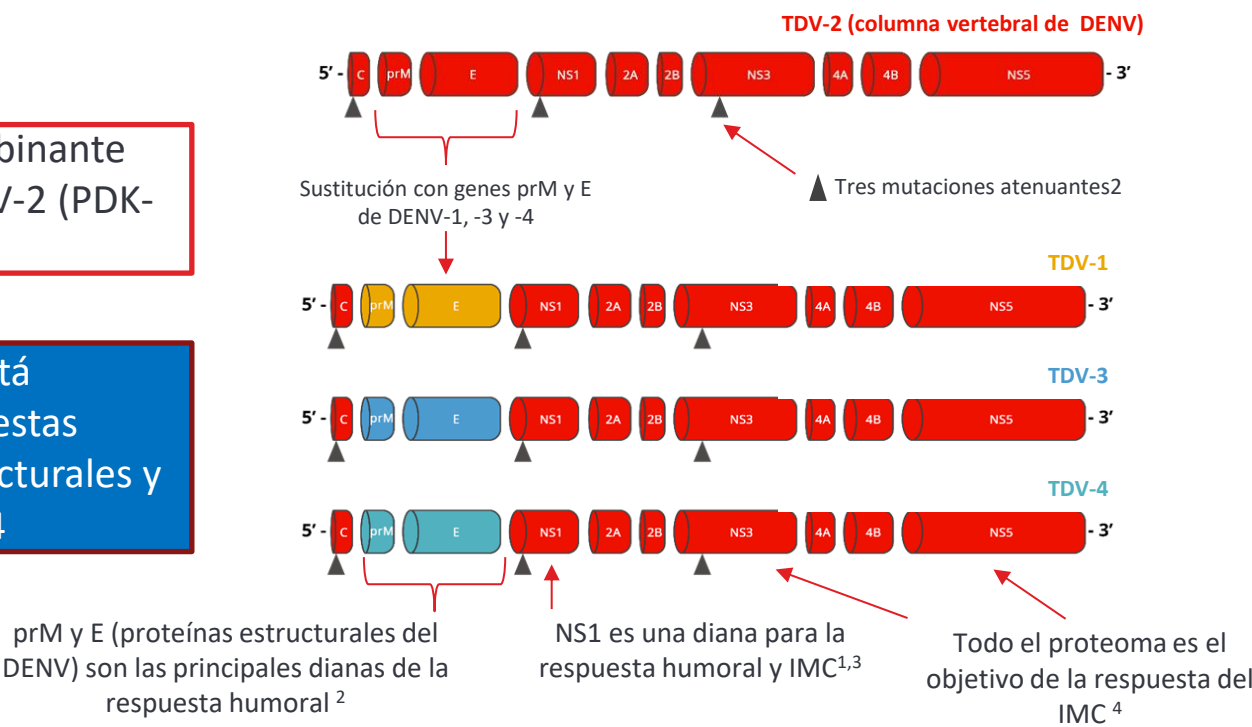
Kallás EG, Cintra MAT, Moreira JA. Live, Attenuated, Tetravalent Butantan-Dengue Vaccine in Children and Adults. N Engl J Med. 2024;390(5):397– 408; Nogueira ML, et al. Lancet Infect Dis. 2024 Nov;24(11):1234-1244.

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*



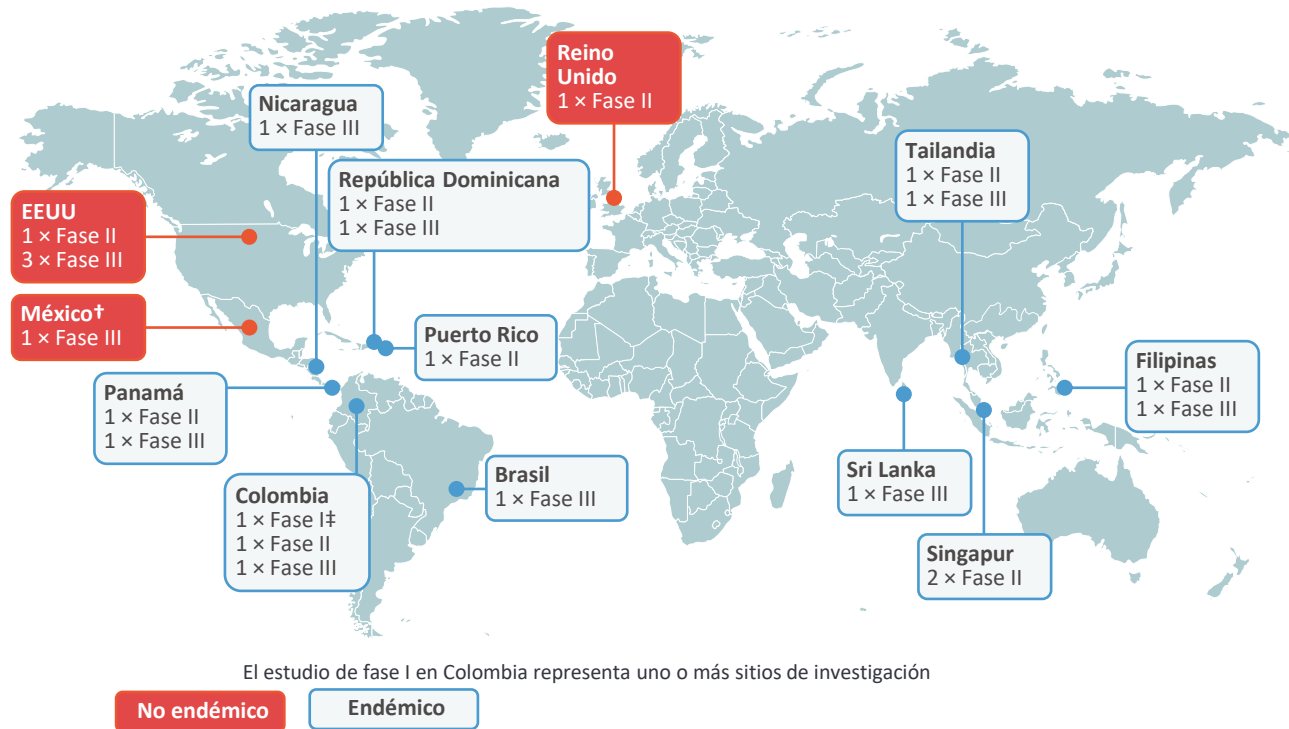
88

Sitios de
investigación*



19

Ensayos
clínicos

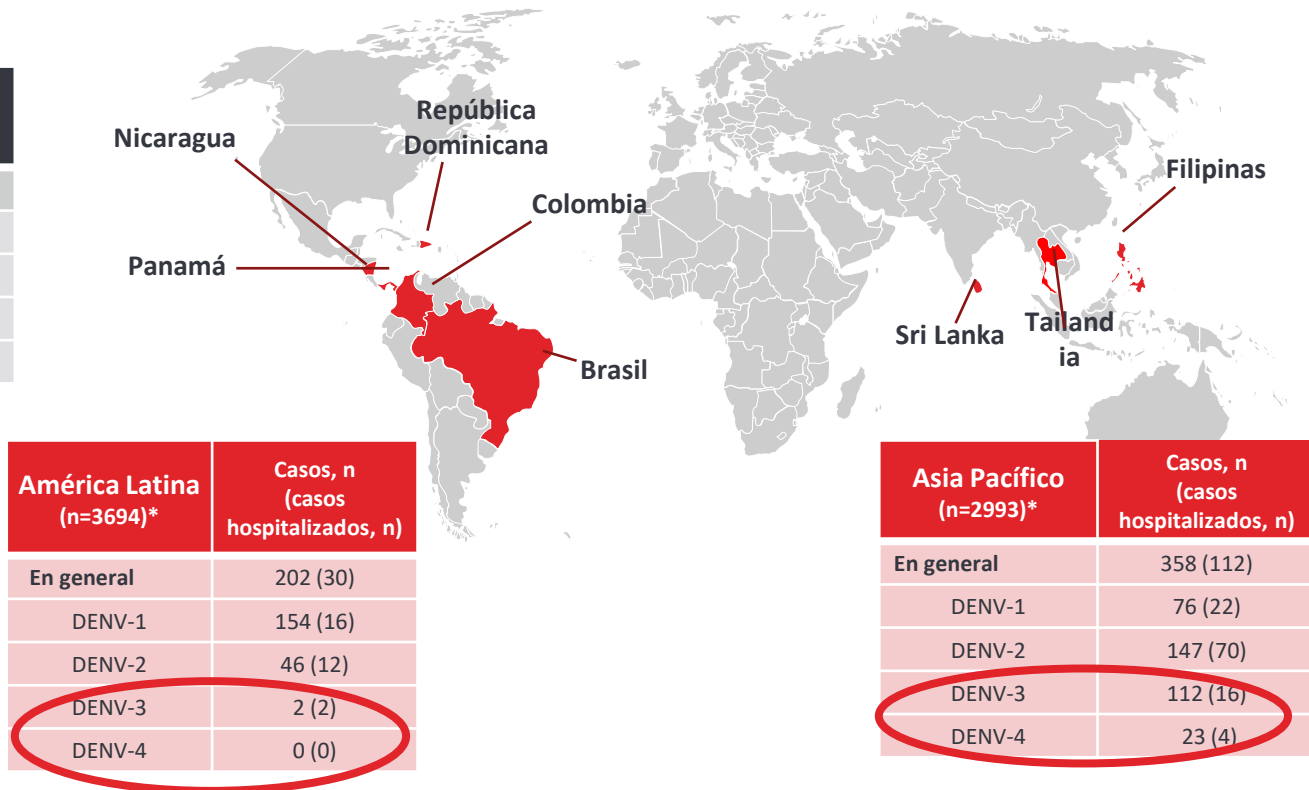


*Estas cifras se refieren a todo el programa de desarrollo clínico y preclínico; †DEN-315 se realizó en una región no endémica de México (país endémico); ‡DEN-102 (Fase I) se realizó en una región no endémica de Colombia.

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).

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)



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

DENV: virus del dengue.

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 de la vacuna TAK003

TAK-003 demostró una alta eficacia= Protección

- ✓ **80,2%** de eficacia contra **el dengue sintomático confirmado** hasta los 12 meses
- ✓ **90,4% de eficacia frente a la hospitalización hasta los 18 Meses**

En el seguimiento a largo plazo hasta las 4,5 años, en los análisis exploratorios, independientemente del estado serológico basal:

- **Protección significativa** contra **el dengue sintomático** en **61.2%**
- **Protección sostenida a largo plazo** contra **el dengue hospitalizado** en un **84%**

Eficacia y Seguridad de la vacuna TAK003

Diferencias entre seropositivos y negativos

- En un análisis año por año realizado hasta 4,5 años después de la segunda dosis, se demostró la eficacia en la prevención del dengue confirmado
- **En sujetos seropositivos = protección para los 4 serotipos.**
- **En los sujetos seronegativos = protección para el DENV-1 y el DENV-2, pero no se estableció para el DENV-3 y no se pudo demostrar para el DENV-4 debido a la menor incidencia de casos .**
- 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*).

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.**

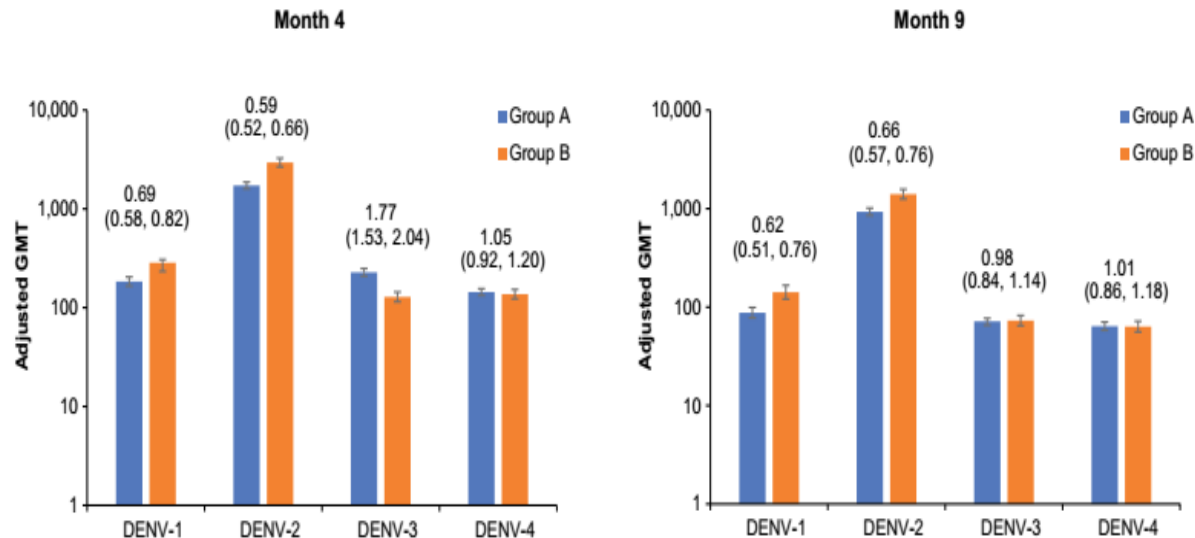
ARTICLE OPEN



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

Inge Lefevre^{1,2}, Lulu Bravo^{2,3}, 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^{3,5,8}

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.

TAK 003: 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.
- Se asoció con síntomas transitorios, de leves a moderados, como dolor de cabeza, artralgia, mialgia y exantema en algunos sujetos.
- En raras ocasiones se detecta después de la segunda dosis.
- **Pico de incidencia a los 11 días y se resuelve al día 30 en casi todos los sujetos.**

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:

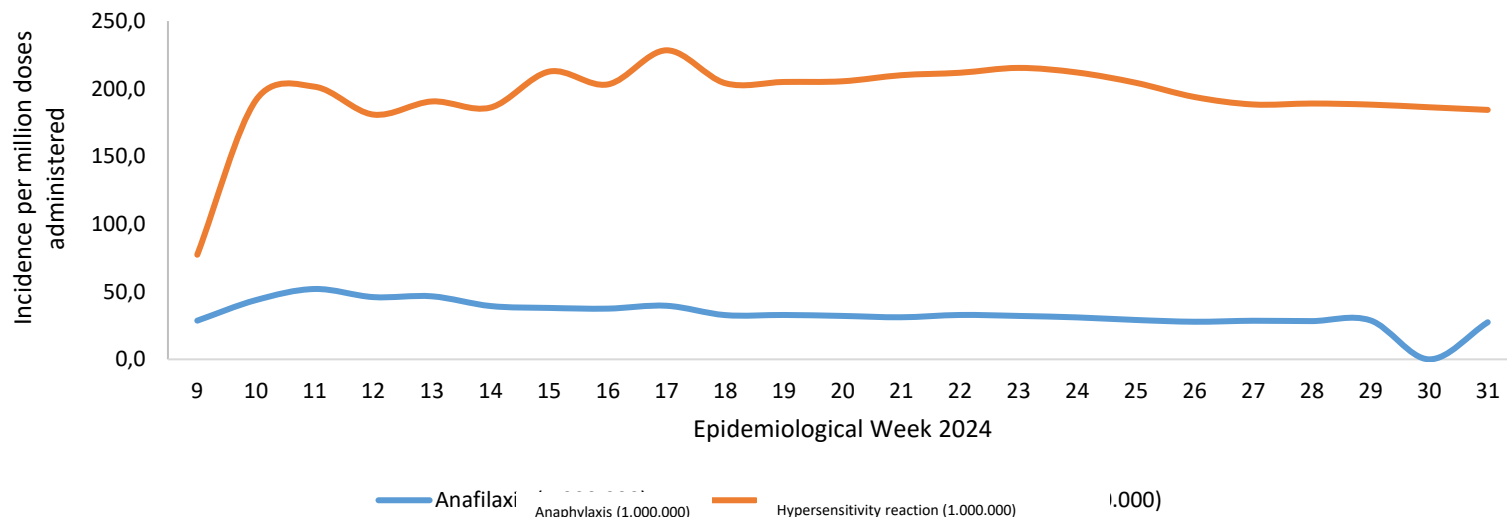
- **Muy frecuentes ($>1/10$):** dolor y enrojecimiento en el lugar de la inyección, dolor de cabeza, dolor muscular, malestar general, debilidad, infecciones de la nariz o la garganta y fiebre.
- **Frecuentes ($\leq 1/10$):** hinchazón, hematomas, picazón, en el lugar de la inyección, dolor o inflamación 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.

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

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

Tasa de anafilaxia y reacciones de hipersensibilidad por millon 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.

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

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).

Diagnóstico de dengue en vacunados

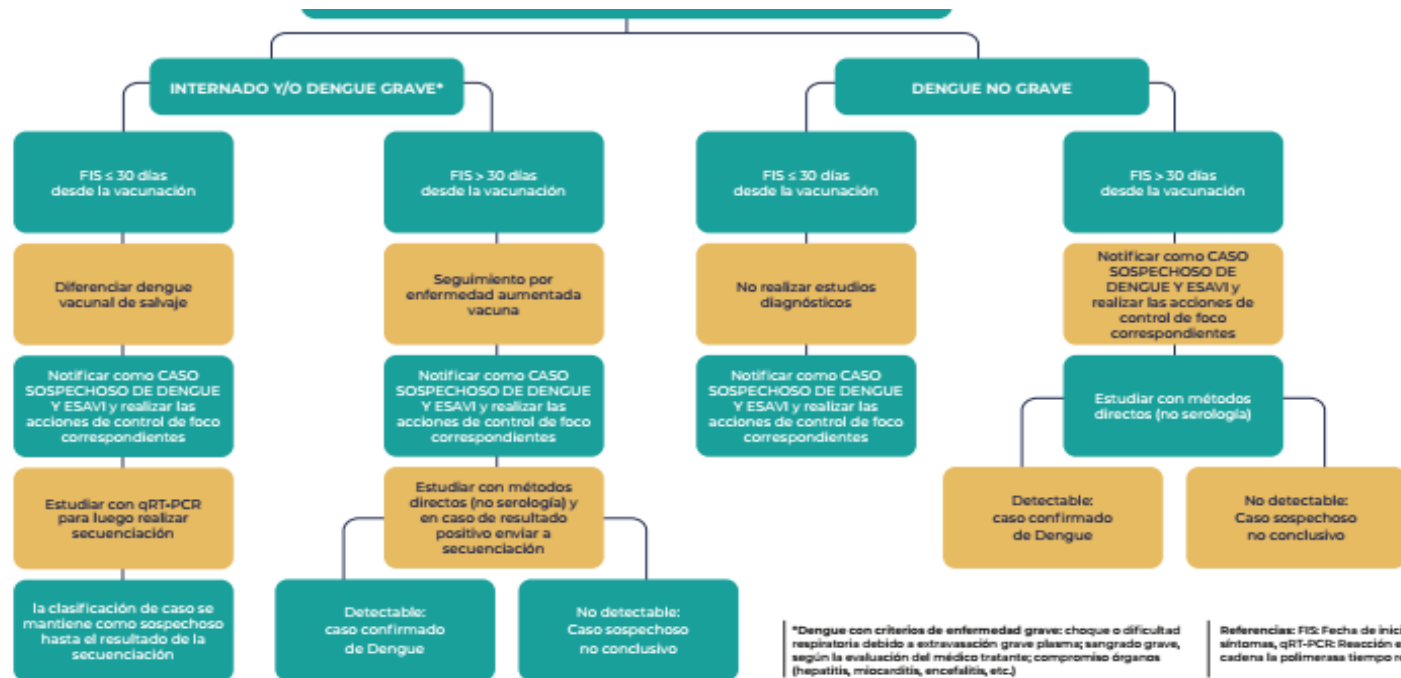
Inicio de síntomas en
primeros 30 días post
vacunación

Inicio de síntomas
después de 30 días
post vacunación

Algoritmo modificado

Algoritmo regular

CON ANTECEDENTE DE VACUNACIÓN



*Dengue con criterios de enfermedad grave: choque o dificultad respiratoria debido a extravasación grave plasma; sangrado grave, según la evaluación del médico tratante; compromiso órganos (hepatitis, miocarditis, encefalitis, etc.)

Referencias: FIS: Fecha de inicio síntomas, qRT-PCR: Reacción en cadena la polimerasa tiempo real

Elegí prevenir

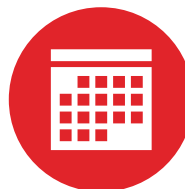


Aspectos programáticos **Vacuna viral atenuada**



Indicación

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



Esquema de dosis

Dos dosis (0 y 3 meses).

La segunda dosis NO es un refuerzo). Fundamental en la respuesta inmune de los seronegativos.



Modo de administración

Uso subcutáneo



Presentación

Vacuna liofilizada para la reconstitución

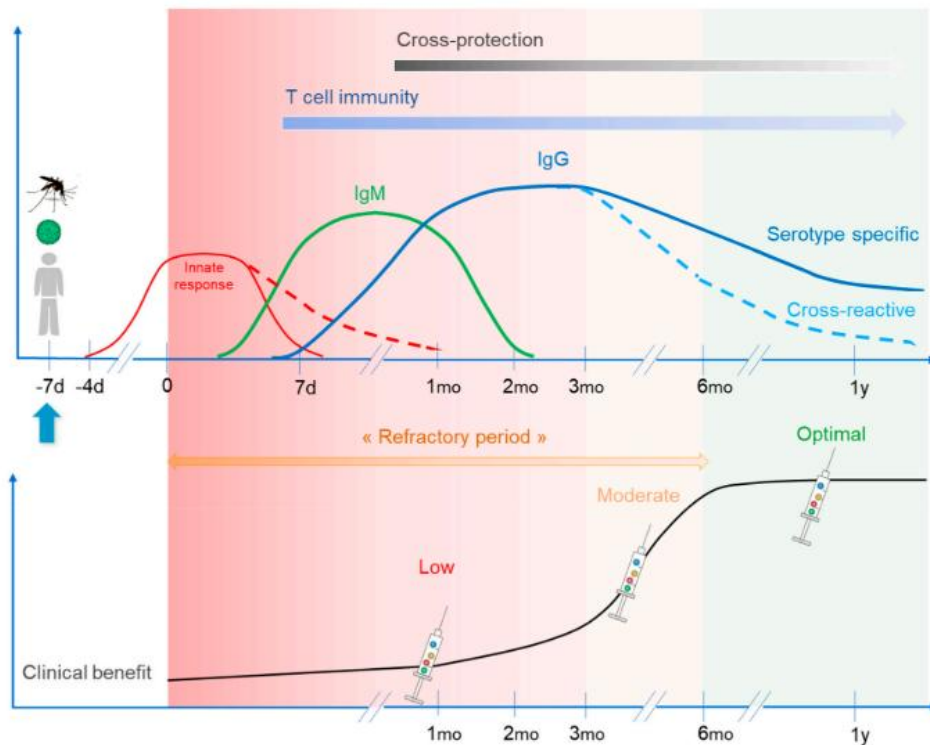
Inicio de protección aproximadamente a los **14 días de la 1 dosis.**

DENV: virus del dengue.

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

Private and confidential. Do not distribute.

Antecedente de dengue: ¿Cuándo vacunar?



Se recomienda que las personas que han tenido el dengue esperar 6 meses para recibir la primera dosis de la vacuna.

Se recomienda que las personas que han tenido el dengue posterior a la primera dosis esperar 3 meses para recibir la segunda dosis de la vacuna.

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, HPV y 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.

Comisión Nacional de Inmunizaciones - CONAIN

Al momento actual según la situación epidemiológica, **no es una vacuna para incorporar al Calendario Nacional para todas las jurisdicciones** del país. Se plantea como una estrategia focalizada.

La **estrategia focalizada** de vacunación tendrá como **población objetivo las personas de 15 a 39 años en departamentos priorizados** según situación epidemiológica.

Es fundamental **el comienzo antes del periodo de mayor circulación viral** a lo fin de completar el esquema previsto y la priorización de la población seropositiva, desde lo comunicacional, en las jurisdicciones seleccionadas.

No hay datos actuales disponibles sobre campañas reactivas para frenar brotes epidémicos con la vacuna contra el Dengue .

- El modelaje y análisis económico es importante pero no debe condicionar el comienzo de la vacunación.
- **Es fundamental fortalecer la vigilancia epidemiológica y seguridad**



Effectiveness of the TAK-003 dengue vaccine in adolescents during the 2024 outbreak in São Paulo, Brazil: a test-negative, case-control study



Otávio T Ranzani, Felipe Lazar Neto, Lisany Krug Mareto, Thiago Sanches Brumatti, Roberto Dias de Oliveira, Patrícia Vieira da Silva, Edinéia Ribeiro dos Santos, Tatiana Lang D' Agostini, Regiane A Cardoso De Paula, Natalie E Dean, Albert I Ko, Derek A T Cummings, Jason R Andrews, Matt D T Hitchens, Julio Croda

Number of cases, controls		Vaccine effectiveness*	
		Unadjusted (95% CI)	Adjusted (95% CI)†
Symptomatic dengue (N=92 621)			
Unvaccinated	43 282, 46 725	Reference	Reference
First dose	570, 1784	62.5% (58.7–65.9)	50.2% (45.0–54.9)
Second dose	21, 239	89.9% (85.5–93.0)	61.7% (39.9–75.6)
Symptomatic dengue by time after first dose (N=92 361)			
Unvaccinated	43 282, 46 725	Reference	Reference
≤13 days	318, 461	19.1% (6.8–29.7)	27.8% (16.4–37.7)
14–27 days	68, 269	70.0% (61.8–76.4)	67.4% (57.2–75.1)
28–59 days	103, 469	74.0% (67.9–78.9)	63.9% (55.1–71)
60–89 days	38, 241	81.6% (75.2–86.3)	64.4% (49.6–74.8)
≥90 days	43, 344	85.7% (80.4–89.6)	49.7% (30.4–63.6)
Hospitalisation with dengue (N=49 871)			
Unvaccinated	1349, 46 725	Reference	Reference
First dose	13, 1784	74.8% (56.6–85.4)	67.5% (43.4–81.3)

*Vaccine effectiveness estimates were obtained from mixed logistic regression models with random intercepts for each surveillance area. †In the adjusted estimates, we included as covariates age, sex, self-reported race or skin colour, presence of absence of chronic comorbidities, and calendar time.

Table 2: Vaccine effectiveness against symptomatic, virologically confirmed dengue and hospitalisation with dengue

Efectividad contra el dengue sintomático confirmado virológicamente y contra hospitalización en San Pablo.

La vacuna TAK-003 fue eficaz contra el dengue sintomático y la hospitalización por dengue en adolescentes durante un gran brote causado predominantemente por los serotipos 1 y 2 del virus del dengue.

1

La implementación de **una nueva vacuna tiene siempre grandes desafíos**

2

La aceptación de la vacuna depende de la edad y percepción de riesgo

3

Es Fundamental **la capacitación del Personal de salud** en todos los aspectos

4

Se debe desarrollar una fuerte estrategia para la Vigilancia de la **seguridad** de la vacuna

5

Es necesario desarrollar estudios de **efectividad e impacto de la vacunación** que permitan establecer el rol de la vacuna en la estrategia de Gestión integrada (EGI Dengue)



**Muchas
Gracias !!!**

