

Lima, mayo de 2023

SERIE NOTA TECNICA N° 03-2023

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

Nota Técnica



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA

NOTA TÉCNICA N° 03-2023-UNAGESP-CNSP/INS: Eficacia y seguridad de la vacuna contra el dengue TAK-003 (Qdenga®)

POBLACIÓN: Población sana ≥ 4 años de edad

TECNOLOGÍA: TAK-003 (Qdenga®)

FECHA: 25 de mayo de 2023

I. ANTECEDENTES

- El presente informe se efectúa a solicitud de la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública del Ministerio de Salud.
- El objetivo fue sintetizar la evidencia científica disponible respecto a la eficacia y seguridad de la vacuna contra el dengue TAK-003 (Qdenga®) en población sana ≥ 4 años de edad.

II. INTRODUCCIÓN

El Perú es un país endémico para dengue, y debido a la presentación del ciclón Yaku y el “Niño Costero” se propiciaron las condiciones climatológicas de temperatura y lluvias que contribuyeron a la mayor producción de la población del vector *Aedes aegypti*. De acuerdo con el Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades, hasta la semana epidemiológica (SE) 19, 20 de 25 regiones a nivel nacional registran casos de dengue, con un total de 83692 casos probables y confirmados notificados, lo que representa un incremento del 127.5% de casos comparados al mismo periodo del año 2022. Respecto a la forma clínica, el 90.9% de los casos notificados corresponden a dengue sin signos de alarma, mientras que el 8.8% y 0.3% son dengue con signos de alarma y dengue grave, respectivamente. La tasa de incidencia acumulada (TIA) nacional es de 247.4 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)(1). Los serotipos circulantes de dengue a nivel nacional son DENV-1 y DENV-2, exceptuando Cajamarca y Lima donde se tiene además la circulación de DENV-3(2).

Respecto al grupo etéreo afectado, el 33.4% de los casos notificados se presentaron en niños (TIA: 252.3 por 100 mil) y adolescentes (TIA: 314.8 por 100 mil), el 21.5% en adultos de 18 a 29 años (TIA: 271.9 por 100 mil), el 36% en adultos de 30-59 años (TIA: 234.5 por 100 mil) y el 9.1% en adultos ≥ 60 años (TIA: 183.5 por 100 mil). Del total de 93 defunciones a nivel nacional (letalidad del 0.11%), el 48% (n=45) se registraron en población adulto mayor con una letalidad de 0.59%, seguido de un 32% en adultos de 30-59 años y 10% en menores de 12 años. Las defunciones se registraron en los departamentos: Ica (n=24), Lambayeque (n=16), Piura (n=13), Ucayali (n=9), San Martín (n=8), Junín (n=6), La Libertad (n=6), Cajamarca (n=2), Cusco (n=2), Amazonas (n=2), Madre de Dios (n=1), Huánuco (n=1), Ayacucho (n=1) Lima (n=1) y Loreto (n=1), observándose un incremento de fallecidos por dengue en los departamentos de Ica y Lambayeque(1).

Como parte de las intervenciones para el control del dengue, se han desarrollado vacunas, como Dengvaxia® manufacturada por Sanofi Pasteur, que en el año 2020 fue incluida en la lista de vacunas precalificadas de la OMS para la administración en la población de 6 a 45 años de edad y con antecedente de infección previa de dengue confirmada mediante una prueba serológica; en el esquema de vacunación de 3 dosis y con un intervalo de 6 meses (3).

En el 2022, una vacuna tetravalente contra el dengue manufacturada por Takeda Pharma Ltd. y denominada (Qdenga®) fue autorizada por la agencia reguladora de medicamentos de Indonesia - *Indonesian FDA* (4) y la Agencia Europea de Medicamentos - *European Medicines Agency* (EMA) para su uso en personas a partir de los 4 años de edad(5). En el 2023, esta vacuna ha sido autorizada por ANVISA-Brasil para su uso en personas de 4 a 60 años de edad(6), la agencia reguladora de Reino Unido - *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency* (MHRA)(7) y por la ANMAT-

Argentina para su uso en personas mayores de 4 años(8).

Por su parte, la vacuna TAK-003 (Qdenga®) es una vacuna tetravalente [viva, atenuada] la cual comprende 4 cepas del virus del dengue: una cepa atenuada del serotipo 2 del dengue caracterizada molecularmente (TDV-2), una cepa recombinante de los serotipos 2/1 del dengue (TDV-1), una cepa recombinante de los serotipos 2/3 del dengue (TDV-3), y una cepa recombinante de dengue serotipos 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. Se diseñaron cepas vacunales atenuadas para los serotipos 1, 3 y 4 del dengue mediante la 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), o virus DENV-4 1036 (aislado en Indonesia en 1976), respectivamente(5).

III. ANÁLISIS

A. MÉTODOS

1. Preguntas PICO

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

Tabla 1. Pregunta PICO: TAK-003(Qdenga®) vs No vacunar

Población	Población sana y ≥ 4 años de edad
Intervención	Vacunación con TAK-003 (Qdenga®) 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 debido al 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 (eventos adversos locales y sistémicos)
Subgrupos de interés	- 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 Subgrupos de interés:
Intervención	Vacunación con TAK-003 (Qdenga®) Esquema de dos dosis (0 y 3 meses)
Comparador	Vacunación con CYD-TDV(Dengvaxia®) Esquema de tres dosis (0, 6 y 12 meses)
Desenlaces	1) Eficacia y efectividad - Infección sintomática (cualquier severidad) - Hospitalización debido al Dengue - Dengue grave - Mortalidad 2) Seguridad: - Proporción de participantes con eventos adversos serios - Proporción de participantes con eventos adversos de reactividad (eventos adversos locales y sistémicos)
Subgrupos de interés	- 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, 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

Se efectuó una búsqueda en las bases de datos: MEDLINE (PubMed), EMBASE (Embase.com), Cochrane Library y LILACS (Biblioteca virtual en salud), incluyendo términos en lenguaje controlado y términos libres. La fecha de búsqueda fue hasta 05 de mayo de 2023. Las estrategias de búsqueda detalladas para los diferentes criterios 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, a fines de identificar las recomendaciones emitidas por el Grupo de Expertos de la OMS en Asesoramiento Estratégico en materia de inmunización (SAGE, por sus siglas en inglés) y del Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización (ACIP), respectivamente.
- Página web del fabricante Takeda.

Finalmente, se verificó las listas de referencias de los estudios identificados y se consultó estudios considerados en otras revisiones sistemáticas con la finalidad de incluir cualquier referencia adicional relevante.

4. Selección de los estudios y extracción de los datos

La selección de estudios fue desarrollada por dos revisoras de forma pareada e 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 y las discrepancias fueron resueltas por consenso (Anexo 2). La extracción de los datos fue efectuada por dos revisoras, de forma independiente, no pareada empleando un formulario de datos elaborado para este informe.

5. Síntesis de los datos

Todos los análisis estadísticos fueron realizados en el programa Review Manager (RevMan) de la Colaboración Cochrane. Para los resultados dicotómicos, se utilizó el riesgo relativo con intervalos de confianza del 95%. Se extrajeron los datos, de acuerdo con lo reportado en las publicaciones y fuentes de información identificada. Para resumir la evidencia por cada desenlace, se elaboró la tabla Resumen de Hallazgos y el fraseo para comunicar la certeza de los resultados se expresó según lo propuesto por el grupo GRADE (9).

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. Esta evaluación fue realizada por una revisora.

8. Evaluación de la certeza de la evidencia

La evaluación de la certeza de la evidencia se realizó según la metodología GRADE, que toma 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. “Al dar la intervención en lugar del comparador, estamos seguros que ... ”
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. “Al dar la intervención en lugar del comparador, probablemente ... ”
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. “Al dar la intervención en lugar del comparador, podría ser que ... ”
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. “Al dar la intervención en lugar del comparador, la evidencia es muy incierta sobre ... ”

B. RESULTADOS

1. Vacuna TAK-003 (Qdenga) versus placebo

Se identificaron 4 ensayos clínicos aleatorizados (Tabla 4) donde se ha evaluado la vacuna TAK-003 en comparación a placebo, con resultados disponibles en 08 publicaciones y en 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
DEN-304 NCT03423173	Fase 3	18-60 años Estados Unidos	ClinicalTrials.gov(14) /6 meses
DEN-315 NCT03341637	Fase 3	12-17 años México	Biswal 2021(15) / 6 meses
DEN-204 NCT02302066	Fase 2	2-17 años República Dominicana, Panamá y Filipinas	Saez-Llorens 2017(16) / 6 meses Saez-Llorens 2018(17) /18 meses Tricou 2020(18) / 48 meses*

*48 meses posteriores a la 1° dosis

Adicionalmente, Patel 2023(19) reporta un análisis de los 4 ensayos clínicos previamente mencionados, así como los datos únicamente del grupo placebo de un ensayo clínico de fase 2 (DEN-203). Asimismo, se identificó información de éstos 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(11).

Dos de los ensayos clínicos han sido realizados en zonas no endémicas y un estudio enroló a población adulta 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 específicos 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	Biswal et al., 2021	Tricou et al., 2020	DEN-304 (ClinicalTrials.gov)
Diseño / Registro	ECA fase 3 (Estudio DEN-301, TIDES) NCT02747927	ECA fase 3 (Estudio DEN-315) NCT03341637	ECA fase 2 (Estudio DEN-204) NCT02302066	ECA fase 3 (Estudio DEN-304) para evaluar consistencia de lotes. NCT03423173
Periodo de enrolamiento	Del 07/09/2016 al 11/07/2018 (aprox. 2 años)	Del 14/12/2017 al 26/01/2019 (aprox. 1 año)	Del 05/12/2014 al 18/02/2019 (aprox. 4 años)	Del 12/02/2018 al 14/01/2019 (aprox. 11 meses)
Lugar	Brasil, Colombia, República Dominicana, Nicaragua, Panamá, Filipinas, Sri Lanka y Tailandia	México	República Dominicana, Panamá y Filipinas	Estados Unidos
Población	N=20099 (aleatorizados) N=20067 (analizados), niños y adolescentes de 4 a 16 años de edad y sanos. <u>TAK-003</u> (n=13401) Edad, media (DE): 9.6 (3.36) Sexo masculino: 50.3% Latinoamérica: 53.6% Asia-Pacífico: 46.4% <u>Placebo</u> (n=6698) Edad, media (DE): 9.6 (3.34) Sexo masculino: 51% Latinoamérica: 53.4% Asia-Pacífico: 46.6%	N=400, adolescentes de 12 a 17 años de edad, sanos, de México y de una zona no endémica . <u>TAK-003</u> (n=300) Edad, media (DE): 14.3 (1.69) Sexo femenino: 58.7% Hispano o latino: 100% <u>Placebo</u> (n=100) Edad, media (DE): 14.3 (1.57) Sexo femenino: 51% Hispano o latino: 100%	N=398, niños de 2 a 17 años de edad y sanos. <u>Grupo 1</u> (n= 200) Edad, media (DE): 7.3 (4.01) Sexo femenino: 50% Hispano o latino: 82.5% <u>Grupo 4 (placebo)</u> (n=198) Edad, media (DE): 7 (3.96) Sexo masculino: 52% Hispano o latino: 79.8%	N=923, adultos de 18 a 60 años de edad, sanos y de área no endémica . Edad, media (DE): 41.2 (12.25) Sexo femenino: 54% Hispanos/ latinos: 8%
Intervención	TAK-003 (n=13401), 2 dosis de 0.5 mL, vía subcutánea, una vez en el día 1 y el día 90. Recibieron 2 dosis: 98%	TAK-003 (n=300), 2 dosis de 0.5 mL, vía subcutánea, una vez en el día 1 y el día 90.	Grupo 1 (n=200), 2 dosis de 0.5mL, vía subcutánea, una vez en el día 1 y 91. Asimismo la coincidencia de placebo, 0.5mL, vía subcutánea, en el día 365.	TAK-003 (n=791), 3 lotes - TDV Lote 1 (n=263), - TDV Lote 2 (n=264) - TDV Lote 3 (n=264) Todos los grupos: 2 dosis de 0.5mL, vía subcutánea, una vez el día 1 y el día 90.
	Potencia de la vacuna (Log10 UFP por dosis): Serotipo 1: 3.6 Serotipo 2: 4.0 Serotipo 3: 4.6 Serotipo 4: 5.1	Potencia de la vacuna (Log10 UFP por dosis): Serotipo 1: 5.1 Serotipo 2: 4.5 Serotipo 3: 5.4 Serotipo 4: 5.9	Potencia de la vacuna (Log10 UFP por dosis): Serotipo 1: 4.4 Serotipo 2: 3.8 Serotipo 3: 4.5 Serotipo 4: 5.6	Potencia de la vacuna (Log10 UFP por dosis): Serotipo 1: 5.2 Serotipo 2: 4.5 Serotipo 3: 5.4 Serotipo 4: 6.2



Estudio	DEN-301	Biswal et al., 2021	Tricou et al., 2020	DEN-304 (ClinicalTrials.gov)
Comparador	Placebo (n=6698) Solución salina, 0.5mL, vía subcutánea, una vez el día 1 y el día 90 Recibieron 2 dosis: 98%	Placebo (n=100) (solución salina normal, 0.9% NaCl, vía subcutánea, una vez el día 0 y el día 90)	Placebo (n=198), 0.5mL, vía subcutánea, una vez en el día 1, 91 y 365	Placebo (n=132) (solución salina normal, 0.9% NaCl, vía subcutánea, una vez el día 1 y el día 90)
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 (19-36 meses post 2° dosis) - Mortalidad (19-36 meses post 2° 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 los 6 días luego de cada vacunación) - Eventos adversos sistémicos (hasta los 13 días luego de cada vacunación). - Eventos adversos serios
Financiamiento	Takeda Vaccines; Takeda Pharmaceuticals International AG	Takeda Vaccines, Inc.	Takeda Vaccines, Inc.	Takeda

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 (5,11), con un análisis desde la primera dosis hasta 54 meses después de la segunda dosis en el estudio, en los participantes aleatorizados que recibieron al menos una dosis del producto en investigación (vacuna o placebo). Para definir un evento, el estudio consideró a todo caso de enfermedad febril (temperatura ≥ 38 °C en 2 de 3 días consecutivos) o una enfermedad clínicamente sospechosa de dengue determinado por el investigador y con un resultado positivo de una prueba RT -PCR para un serotipo específico. Solo el primer caso de dengue en un participante se incluyó en el análisis. Se definió seropositivo en el basal si el título de anticuerpos neutralizantes recíprocos era ≥ 10 contra al menos 1 serotipo de dengue 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 2 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.

3.2. Dengue confirmado virológicamente (DCV) según el 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% (58.4 – 69.2%) a los 54 meses después de la 2° dosis. Por tanto, la administración de 2 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).

3.2.2. Dengue confirmado virológicamente en Seronegativos

En personas de 4 a 16 años de edad, seronegativas para dengue al momento de la vacunación, la EV fue de 53.5% (41.6 – 62.9%) a los 54 meses después de la 2° dosis. La administración de 2 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.

3.3. Dengue confirmado virológicamente por serotipo

3.3.1. Frente al serotipo 1 (DENV-1)

La administración de 2 dosis de la vacuna TAK-003 (Qdenga®) comparado con placebo, evita 18 casos de dengue debido a serotipo 1 por cada 1000 personas (IC 95%: de 21 casos menos a 14 casos menos); riesgo relativo calculado (RRc): 0.48, con IC 95% 0.40 a 0.58; 1 ECA; n= 20067 participantes; evidencia de certeza alta.

3.3.2. Frente al serotipo 2 (DENV-2)

La administración de 2 dosis de la 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, con IC 95% 0.13 a 0.23; 1 ECA; n= 20067 participantes; evidencia de certeza alta.

3.3.3. Frente a serotipo 3 (DENV-3)

La administración de 2 dosis de la 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, con un IC 95% 0.45 a 0.75; 1 ECA; n= 20067 participantes; evidencia de certeza alta).

3.3.4. Frente al serotipo 4 (DENV-4)

La administración de 2 dosis de la 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.

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

Serotipo	EV en seropositivos	EV en seronegativos
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%)

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, con un análisis desde la primera dosis hasta 54 meses después de la segunda dosis en el estudio, en los 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 el criterio de los investigadores(5,20).

En población de 4 a 16 años de edad, la administración de 2 dosis de la 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 posteriores a la 2° dosis fue de: 84.1% (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 estado serológico basal

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

Serotipo	EV en seropositivos	EV en seronegativos
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

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)

3.5. Dengue grave

La evidencia para este desenlace procedió de un ensayo clínico aleatorizado en población de 4 a 16 años, con un análisis desde la primera dosis hasta 54 meses después de la segunda dosis, en los participantes aleatorizados que recibieron al menos una dosis del producto en investigación (vacuna o placebo) (5,20).

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, evidencia 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 y con evidencia de deterioro funcional (ejemplos de anomalía intrínseca: miocarditis, pericarditis y miopericarditis; ejemplo de deterioro funcional: 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 anormalidad a excepción de una convulsión febril simple o un delirio breve;
- 7) Shock: cualquier caso de Shock fue considerado grave.

Y los casos de dengue no hospitalizados fueron considerados no graves.

En población de 4 a 16 años de edad, la administración de 2 dosis de la 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% con un IC 95% -24.7 – 92.9; 1 ECA, n= 20067 participantes; evidencia de certeza, baja debido a riesgo de sesgo serio).

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, con un análisis desde la primera dosis hasta 54 meses después de la segunda dosis, en los participantes aleatorizados que recibieron al menos una dosis del producto en investigación (vacuna o placebo). Este desenlace comprende los casos de dengue confirmado virológicamente que cumplieran con los criterios de la Organización Mundial de la Salud de 1997 para la fiebre hemorrágica del dengue(5,20).

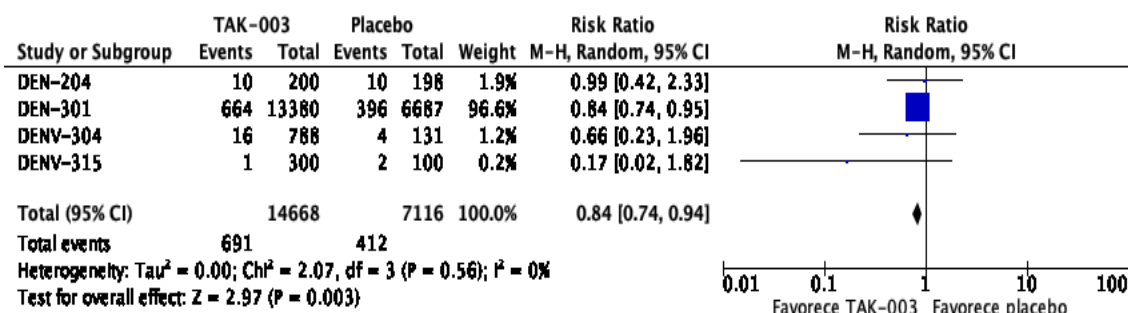
En población de 4 a 16 años de edad, la administración de 2 dosis de la vacuna TAK-003 (Qdenga®) comparado con placebo podría evitar 2 casos de fiebre hemorrágica por dengue por cada 1000 personas (IC 95%: de 2 menos a 1 menos). La EV a los 54 meses después de la 2° dosis se estimó en 70.0% con un IC 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 reportan 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(5,14,15,18-20).

La incidencia de 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 2 dosis de la 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 un reporte de EAS relacionado, no fatal entre los que recibieron TAK-003(Qdenga®) (sospecha de enfermedad por dengue), en comparación con 4 EAS relacionados en el grupo de placebo (hipersensibilidad en 2 participantes, dengue, y FHD). El EAS relacionado en el grupo TAK-003(Qdenga®) (Ensayo DEN-301) fue reportado por una adolescente seropositiva para dengue en el basal. 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 el 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 5 días.

En la población pediátrica, las incidencias de cualquier EAS fueron menores en los grupos de vacunados que en los de placebo (4-11 años: 5.04 % en TAK-003(Qdenga®) frente a 5.75 % en placebo y 12-17 años: 4.17 % frente a 5.38 %). De igual forma en adultos de 18 a 60 años: 2.03% entre los vacunados frente a 3.05% entre los que recibieron placebo.

Datos reportados por el fabricante, señalan que hubo 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. Asimismo, ninguna de las muertes fue considerada relacionada con las intervenciones evaluadas, y no se registraron casos fatales de dengue(20).

3.8. Eventos adversos locales (7 días posteriores a cualquier dosis)

A los 7 días de seguimiento, la incidencia de 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 la 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 lugar de la inyección en ambos grupos (41.8 % frente a 25.4 %), seguido de eritema (7.1 % frente a 0.3 %) e hinchazón (3.4 % frente a 0.6 %). La mayoría de estos eventos fueron leves. La frecuencia de EA locales de grado 3 fue del 1.3 % en el grupo TAK-003 y del 0.7 % en el grupo placebo, principalmente debido al dolor en el lugar de la inyección (1.3 % frente al 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 de 1 día en el grupo placebo(5).

3.9. Eventos adversos sistémicos (14 días posteriores a cualquier dosis)

A los 14 días de seguimiento, la incidencia de 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; y se estimó un RR de 1.15 (IC 95% 1.07 – 1.23) (5). Por lo que, la administración de cualquier dosis de la 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 % frente a 30.1 %), seguido de mialgia (28.0 % frente a 20.5 %), malestar general (22.9 % frente a 20.7 %) y astenia (19.7 % frente a 17.5 %). La pérdida de apetito fue reportada por 17.0% y 12.4%, somnolencia por el 13.2% y 12.4% e irritabilidad/inquietud por 12.4% y 9.6% respectivamente (eventos evaluados en menores de 6 años exclusivamente)(5).

La mayoría de los EA sistémicos fueron considerados leves. La frecuencia de EA sistémicos de grado 3 fue del 4.1 % en el grupo de vacunados y del 3.5 % en el grupo placebo, principalmente debido a cefalea (2.8 % frente a 2.4 %) y malestar general (2 % y 1.7 %). El tiempo de aparición fue, principalmente, el día de la vacunación o 1 día después de ésta 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 del 2.1 % con TAK-003 y del 3 % con placebo(5).

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

Tabla 8. Resumen de hallazgos

TAK-003 comparado con No vacunar					
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	La diferencia de riesgo con TAK-003
Dengue confirmado virológicamente seguimiento: 54 meses	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 con Hospitalización seguimiento: 54 meses	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)
Fiebre hemorrágica por dengue Evaluado con: criterios de la 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%).

IC: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo

Explicaciones

- Imprecisión seria: pocos eventos, el efecto va desde un beneficio pequeño a ausencia de diferencias versus placebo
- El protocolo no definió criterios específicos para hospitalización. Hubo heterogeneidad importante en las tasas de hospitalización de los países participantes.
- Riesgo de sesgo serio (método de medición del desenlace)
- El análisis incluyó datos sólo del grupo placebo de 1 ensayo clínico (DEN-203)
- 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.

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 4 cepas del virus del dengue insertadas en el esqueleto del DENV-2. Se administra bajo un esquema de dos dosis (0 y 3 meses).
- Se identificaron 04 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 2 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 2 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 1 ensayo clínico realizado en zonas endémicas de dengue y con pocos casos debido a 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 2 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 1 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 ≥ 18 años de edad).
- 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%).

V. REFERENCIAS

1. Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades - MINSA. Sala Situacional de Dengue [Internet]. 2023 [citado el 22 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.dge.gob.pe/sala-situacional-dengue/#grafico01>
2. Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades - MINSA. Salas de situación semanal de Dengue. Semana Epidemiológica 18. [Internet]. [citado el 22 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.dge.gob.pe/portalnuevo/publicaciones/salas-de-situacion-semanal/>
3. World Health Organization. Dengvaxia [Internet]. WHO - Prequalification of Medical Products (IVDs, Medicines, Vaccines and Immunization Devices, Vector Control). 2020 [citado el 22 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://extranet.who.int/pqweb/content/dengvaxia>
4. Badan Pengawas Obat dan Makanan - Republik Indonesia [Internet]. [citado el 22 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.pom.go.id/new/view/more/pers/659/Persetujuan-Izin-Edar-Vaksin-Dengue--Qdenga--untuk-Usia-6---45-Tahun.html>
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. Qdenga (Vacina dengue 1, 2, 3 e 4 atenuada): novo registro [Internet]. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. [citado el 4 de mayo de 2023]. 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>
7. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. MHRA Products | Home [Internet]. [citado el 22 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://products.mhra.gov.uk/search/?search=qdenga&page=1>
8. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. La ANMAT aprobó el uso de la vacuna del laboratorio Takeda contra el dengue [Internet]. Argentina.gob.ar. 2023 [citado el 22 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/noticias/la-anmat-aprobo-el-uso-de-la-vacuna-del-laboratorio-takeda-contra-el-dengue>
9. 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.
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. 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 [Internet]. clinicaltrials.gov; 2020 oct [citado el 22 de mayo de 2023]. Report No.: NCT03423173. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03423173>
15. 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.
16. 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.

17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. Centers for Disease Control and Prevention. ACIP February 22-24, 2023 Presentation Slides [Internet]. 2023 [citado el 23 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/slides-2023-02-22-24.html>

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

Autoras

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.

Las autoras declaran no tener conflictos de interés en relación a los contenidos de este documento.

Repositorio general de documentos técnicos UNAGESP:

<https://web.ins.gob.pe/es/salud-publica/publicaciones-unagesp>

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

Anexo 1. Estrategia de búsqueda

Base de datos: MEDLINE/Pubmed

Fecha de búsqueda: 05/05/2023

Componente	N°	Estrategia de búsqueda	Resultado
Intervención	1	"Dengue Vaccines"[MeSH Terms]	1093
	2	"TAK-003"[Title/Abstract] OR "dengue tetravalent vaccine"[Title/Abstract] OR "tetravalent dengue vaccine"[Title/Abstract] OR "dengue vaccine"[Title/Abstract]	989
	3	1 OR 2	1437
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])))	527,959
Intervención AND RS	5	3 AND 4	25
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])	1,412,497
Intervención AND ECA	7	3 AND 6	223
Final	8	5 OR 7	241

Base de datos: EMBASE

Fecha de búsqueda: 05/05/2023

Componente	N°	Estrategia de búsqueda	Resultado
Intervención	1	'dengue vaccine'/exp	2490
	2	'tak 003':ab,ti OR 'dengue tetravalent vaccine':ab,ti OR 'tetravalent dengue vaccine':ab,ti OR 'dengue vaccine':ab,ti	1311
	3	1 OR 2	2703
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)))	752,056
Intervención AND RS	5	3 AND 4	57
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	2,639,525

		experiment'/de) NOT (('animal'/de OR 'nonhuman'/de OR 'animal experiment'/de) AND 'human'/de))	
Intervención AND ECA	7	3 AND 6	343
Final	8	5 OR 7	387

Base de datos: Biblioteca Cochrane

Fecha de búsqueda: 05/05/2023

Estrategia de búsqueda		
#1	MeSH descriptor: [Dengue Vaccines] explode all trees	110
#2	(TAK-003):ti,ab,kw	25
#3	("dengue tetravalent vaccine"):ti,ab,kw	11
#4	("tetravalent dengue vaccine"):ti,ab,kw	181
#5	("dengue vaccine"):ti,ab,kw	252
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 in Cochrane Reviews	0

Base de datos: LILACS / BVS

Fecha de búsqueda: 05/05/2023

	N°	Estrategia de búsqueda	Resultado
Intervención	1	(mh:("Vacunas contra el Dengue"))	1165
	2	(tak-003) OR ("dengue tetravalent vaccine") OR ("tetravalent dengue vaccine") OR ("dengue vaccine")	4030
	3	(mh:((mh:("Vacunas contra el Dengue")))) OR ((tak-003) OR ("dengue tetravalent vaccine") OR ("tetravalent dengue vaccine") OR ("dengue vaccine"))	4030
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"))	145
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 búsqueda: 05/05/2023

N°	Búsqueda	Resultado
1	"dengue vaccine"	10

Anexo 2. Selección de la evidencia

