

Vacuna contra Dengue

Posición del grupo de trabajo

Reunión CoNaIn 9 11 2023



DiCEI



Ministerio de Salud
Argentina

TEMAS

Proceso de evaluación de la vacunación por el GT

Situación epidemiológica actual
Vacunas contra el dengue

Vacuna tetravalente contra el dengue QDENGGA[®] de Takeda

Desarrollo de la vacuna
Inmunogenicidad, eficacia y seguridad
Posición SAGE
Situación en otros países
Evidencia e incertidumbres

Consideraciones del GT Pregunta a la CoNaiN

Grupo de Trabajo de Vacuna contra Dengue

Coordinación General: Dra. Andrea Uboldi
Coordinación: Dra. Verónica Lucconi Grisolia

DiCEI:

Dra. Gabriela Elbert

Dra. María del Valle Juárez

Dra. Janisse Requena Olavarria

Dra. Rocio Nahir Barrios

Dirección de Epidemiología:

Lic. Carlos Giovacchini

Dirección de Control de Enfermedades Transmitidas por Vectores:

Dra. Yael Provecho

Coordinación de Zoonosis:

Dra. Susana Lloveras

Expertos/as convocados/as:



Dra. Angela Gentile



SADI: Dr. Tomás Orduna



INEVH: Dra. Alejandra Morales



INMeT: Dr. Daniel Salomón



SLAMVI : Dr. Cristián Biscayart

Proceso de evaluación de la vacunación por el GT

- **Vacunas contra el Dengue**

- **Situación epidemiológica**

- **Aspectos programáticos**

- **Revisión bibliográfica**
 - Trabajos científicos
 - Documentos de aprobación de entidades regulatorias
 - Documento de posición SAGE
 - Estrategias en otros países
- **Reuniones con laboratorios productores**
- **Análisis epidemiológico a distintos niveles e impacto sanitario por subgrupos**

C
O
N
A
I
N

☞ Una **estrategia de vacunación** contra el dengue es válida dentro de la estrategia integrada (EGI-arbovirus)

☞ Ninguna de las vacunas cuenta con **evidencia actual** que sustente su uso en este escenario

03/08/23

Propósito de una potencial estrategia nacional de vacunación

Disminuir la carga de enfermedad sintomática (morbilidad) en el grupo poblacional con mayor carga (población adulta joven)

GT conformado: 19/12/2022

Escenario epidemiológico actual



Tendencia ascendente (**aumento de la magnitud y dispersión de brotes y epidemias de dengue**), particularmente en la región del NEA y en algunas provincias de la región del NOA, y que este año se agrega **la no interrupción de la transmisión en el NEA**.

- ❑ Carga de enfermedad incremental distribuida heterogéneamente
- ❑ Letalidad del brote 2023: 0.049% (0.05% OMS)
- ❑ Importante impacto económico y social durante brotes/epidemias
- ❑ Sobrecarga de servicios de salud durante brotes/epidemias

Pensando la población objetivo de una potencial estrategia nacional de vacunación

Periodicidad, magnitud e incidencia acumulada diferente

Residentes de departamentos con **brotes/epidemias** (NOA, NEA, CENTRO)

Residentes de departamentos con **transmisión ininterrumpida** (NEA)

Personas que viajan a zonas de **alta transmisión**

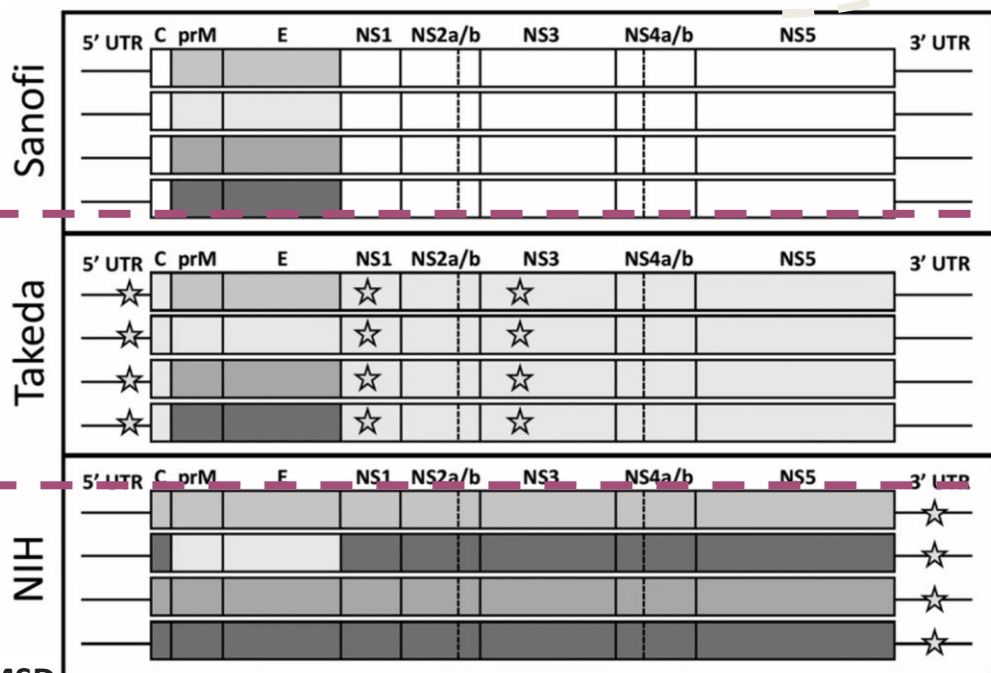
Vacunas contra el dengue

Vacunas candidatas a Virus Atenuados:

Legend

- DENV-1
- DENV-2
- DENV-3
- DENV-4
- YFV

Known attenuating mutation
★



DENGVAxiA® Aprobada por ANMAT en 2017

3 dosis 0-6-12m

6 a 60 años con infección previa

No disponible para comercialización en el país

Requiere de la realización de estudios serológicos previos para ser aplicada en personas seropositivas

QDENGGA® Aprobada por ANMAT en 2023

2 dosis 0-3m

4 años y más

4,5 años de vigilancia

Disponible en el sector privado



En desarrollo Estudios de FASE III Brasil

1 dosis

2 a 59 años

2-3 años de vigilancia

Datos finales de seguridad y eficacia pendientes 2024

Fuente: <https://www.nature.com/articles/s41541-023-00658-2>



Vacuna tetravalente contra el dengue QDENGA® de Takeda



Cronología del desarrollo

FASE I:
DEN-101

USA

2011

FASE II con formulación
final y esquema: DEN-204

República Dominicana -
Panamá - Filipinas

2016

2010

DEN-203-205: 210

2014

DEN-303-305: 307-
308: 313-315

DEN-101-106

FASE II:
DEN-203

Colombia - Puerto Rico
- Singapur - Tailandia

FASE III: DEN-301

Brasil - Colombia - República
Dominicana - Nicaragua - Panamá -
Filipinas - Sri Lanka - Tailandia

4,5 años de vigilancia (54 meses)



Vacuna tetravalente contra el dengue QDENGGA® de Takeda

FASE II

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 Sáez-Llorens, Vianney Tricou, Delia Yu, Luis Rivera, José Jimeno, Ana Cecilia Villarreal, Epiphany Dato, Sonia Mazara, Maria Vargas, Manja Brose, Martina Rauscher, Suely Tuboi, Astrid Borkowski, Derek Wallace

Año 2017

The Journal of Infectious Diseases
MAJOR ARTICLE

Development of a Novel Assay to Assess the Avidity of Dengue Virus-Specific Antibodies Elicited in Response to a Tetravalent Dengue Vaccine

Isamu Tsuji, David Domínguez, Michael A. Egan, and Hansi J. Dean

Discovery Research, Vaccines Business Unit, Takeda Pharmaceuticals Inc. Cambridge, Massachusetts, USA

Año 2020

Clinical Infectious Diseases
MAJOR ARTICLE

Clinical Safety Experience of TAK-003 for Dengue Fever: A New Tetravalent Live Attenuated Vaccine Candidate

Sanjay S. Patel, Martina Rauscher, Maria Kudela, and Hang Pang

Takeda Pharmaceuticals International AG, Zurich, Switzerland, and Takeda Pharmaceuticals International Inc. Cambridge, Massachusetts, USA

Año 2022

The Journal of Infectious Diseases
MAJOR ARTICLE

Magnitude and Functionality of the NS1-Specific Antibody Response Elicited by a Live-Attenuated Tetravalent Dengue Vaccine Candidate

Mayuri Sharma, Dustin R. Glasner, Heather Watkins, Henry Puerta-Guardo, Yoseph Kassa, Michael A. Egan, Hansi Dean, and Eva Harris

Discovery Research, Vaccines Business Unit, Takeda Pharmaceuticals Inc., Cambridge, Massachusetts, and Division of Infectious Diseases and Vaccinology, School of Public Health, University of California, Berkeley

Año 2018

Safety and immunogenicity of a tetravalent dengue vaccine in children aged 2–17 years: a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial

Vianney Tricou, Xavier Sáez-Llorens, Delia Yu, Luis Rivera, José Jimeno, Ana Cecilia Villarreal, Epiphany Dato, Onix Saldaña de Suman, Nathali Montenegro, Rodrigo DeAntonio, Sonia Mazara, Maria Vargas, Debbie Mendoza, Martina Rauscher, Manja Brose, Inge Lefevre, Suely Tuboi, Astrid Borkowski, Derek Wallace

Año 2020

The Journal of Infectious Diseases
MAJOR ARTICLE

Characterization of the Type-Specific and Cross-Reactive B-Cell Responses Elicited by a Live-Attenuated Tetravalent Dengue Vaccine

Daniela Michlmayr, Paulina Andrade, Eduardo J. M. Nascimento, Allan Parker, Parnal Narvekar, Hansi J. Dean, and Eva Harris

Division of Infectious Diseases and Vaccinology, School of Public Health, University of California Berkeley, Berkeley, California, USA, Universidad San Francisco de Quito, Quito, Ecuador, and Takeda Vaccines, Inc., Cambridge, Massachusetts, USA

Año 2020

The Journal of Infectious Diseases
MAJOR ARTICLE

Long-term Safety and Immunogenicity of a Tetravalent Dengue Vaccine Candidate in Children and Adults: A Randomized, Placebo-Controlled, Phase 2 Study

Chukiat Sirivichayakul, Elizabeth A. Barranco-Santana, Inés Esquilin Rivera, Jennifer Kilbury, Marsha Raanan, Astrid Borkowski, Athanasia Papadimitriou, and Derek Wallace

Department of Tropical Pediatrics, Faculty of Tropical Medicine, Mahidol University, Bangkok, Thailand, CAIMED Center, Ponce School of Medicine, Ponce Health Sciences University, Ponce, Puerto Rico, Department of Pediatrics, School of Medicine, University of Puerto Rico, San Juan, Puerto Rico, Takeda Vaccines Inc., Cambridge, Massachusetts, USA, and Takeda Pharmaceuticals International AG, Zurich, Switzerland

Año 2022





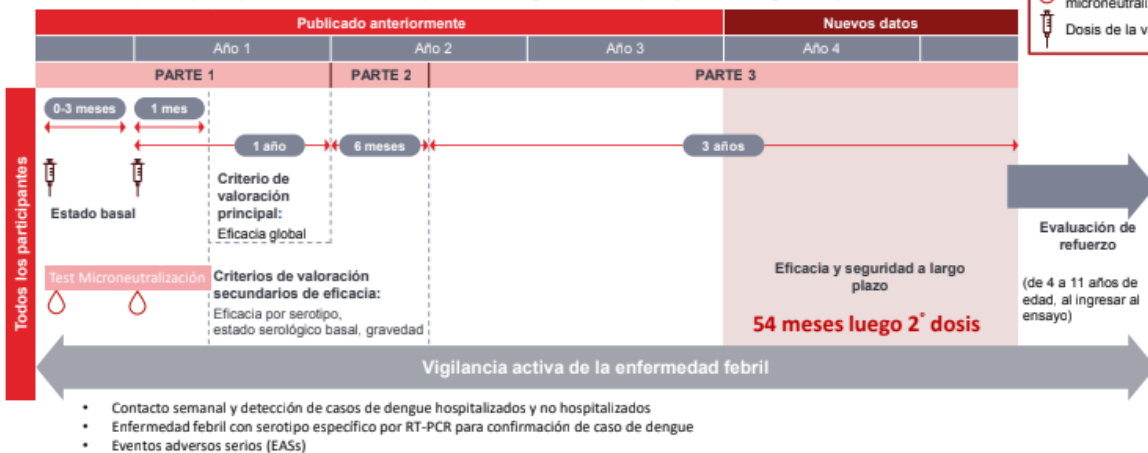
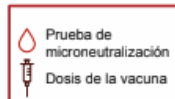
Vacuna tetravalente contra el dengue QDENGA® de Takeda

FASE III

Personas de 4 a 16 años de zonas endémicas.
Proporción 2:1.
18.260 completaron seguimiento de 4,5 años (54 meses).

DEN-301: Diseño de Estudio Fase 3, Pivotal

- Niños y adolescentes de 4 a 16 años (n = 20.071) recibieron TAK-003 o placebo en una proporción de aleatorización de 2:1.²
- 18.260 (91,0%) completaron 4,5 años después de la segunda dosis (Conjunto de seguridad)



RT-PCR, reverse transcriptase polymerase chain reaction; SAE, serious adverse event.
1. ClinicalTrials.gov NCT02747927. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02747927> (accessed July 2022); 2. Biswal, et al. *N Engl J Med* 2019;281:2009-2019.

VACCINES

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Efficacy of a Tetravalent Dengue Vaccine in Healthy Children and Adolescents

Año 2019 - 12 meses de 2da dosis

Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in healthy children aged 4-16 years: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial

Año 2020 - 18 meses de 2da dosis

Shibada Biswal¹, Charissa Borja-Tabora², Luis Martínez Vargas, Hector Velázquez, María Theres Alera, Victor Sierra, Edith Johana Rodríguez-Arecedo, Dalia Yu, Y Pujitha Wickramasinghe, Edson Duarte Moreira Jr, Asvini D Fernando, Dulanie Gunasekera, Pope Kosalaraksa, Felix Espinosa, Eduardo López-Medina, Lulu Bravo, Saely Tuboi, Yanez Hutagaung, Pedro Garbes, Ian Escudero, Martina Rauscher, Svetlana Bizujeva, Inge LeFevre, Astrid Borkowski, Xavier Sáez-Llorens³, Derek Wallace⁴, for the TIDES study group¹

Clinical Infectious Diseases

MAJOR ARTICLE



Three-year Efficacy and Safety of Takeda's Dengue Vaccine Candidate (TAK-003)

Año 2020 - 36 meses de 2da dosis

Luis Rivera,¹ Shibada Biswal,² Xavier Sáez-Llorens,³ Humberto Reynales,⁴ Eduardo López-Medina,⁵ Charissa Borja-Tabora,⁶ Lulu Bravo,⁷ Chokiat Sivichayakul,⁸ Pope Kosalaraksa,⁹ Luis Martínez Vargas,¹⁰ Dalia Yu,¹¹ Veerachai Watanaveeradej,¹² Felix Espinosa,¹³ Reynaldo Dietze,¹⁴ Lakshmi Fernando,¹⁵ Pujitha Wickramasinghe,¹⁶ Edson Duarte Moreira Jr,¹⁷ Asvini D. Fernando,¹⁸ Dulanie Gunasekera,¹⁹ Kieber Luz,²⁰ Rivaldo Venâncio da Cunha,²¹ Martina Rauscher,²² Olaf Zent,²³ Mengya Liu,²⁴ Elaine Hoffman,²⁵ Inge LeFevre,²⁶ Viannay Trico,²⁷ Derek Wallace,²⁸ María Theres Alera²⁹ and Astrid Borkowski³⁰ for the TIDES study group



Ministerio de Salud Argentina

primero la gente



Vacuna tetravalente contra el dengue QDENGGA® de Takeda

DEN-301:

Prevención de infección por dengue confirmada virológicamente (VCD) y Hospitalización por dengue.

Eficacia clínica global y por estado serológico. 4-16 años, en países endémicos.

Intervalos anuales.

^a número de sujetos evaluados en cada año es diferente.

^b Año 1 se refiere a 11 meses a partir de 30 días después de la segunda dosis.

^c Año 2 se refiere a 13 a 24 meses después de la segunda dosis.

^d Año 3 se refiere a 25 a 36 meses después de la segunda dosis.

^e Año 4 se refiere a 37 a 48 meses después de la segunda dosis.

		VE (95% CI) in preventing VCD Fever N^a = 19.021	VE (95% CI) in preventing Hospitalisation due to VCD Fever N^a = 19.021
Year 1 ^b	Overall	80.2 (73.3, 85.3)	95.4 (88.4, 98.2)
	By baseline dengue serostatus		
	Seropositive	82.2 (74.5, 87.6)	94.4 (84.4, 98.0)
	Seronegative	74.9 (57.0, 85.4)	97.2 (79.1, 99.6)
Year 2 ^c	Overall	56.2 (42.3, 66.8)	76.2 (50.8, 88.4)
	By baseline dengue serostatus		
	Seropositive	60.3 (44.7, 71.5)	85.2 (59.6, 94.6)
	Seronegative	45.3 (9.9, 66.8)	51.4 (-50.7, 84.3)
Year 3 ^d	Overall	45.0 (32.9, 55.0)	70.8 (49.6, 83.0)
	By baseline dengue serostatus		
	Seropositive	48.7 (34.8, 59.6)	78.4 (57.1, 89.1)
	Seronegative	35.5 (7.4, 55.1)	45.0 (-42.6, 78.8)
Year 4 ^e	Overall	62.8 (41.4, 76.4)	96.4 (72.2, 99.5)
	By baseline dengue serostatus		
	Seropositive	64.1 (37.4, 79.4)	94.0 (52.2, 99.3)
	Seronegative	60.2 (11.1, 82.1)	NP ^f

Fuente: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/qdenga>



Vacuna tetravalente contra el dengue QDENGA® de Takeda

FASE III

Se asume que en **zonas endémicas** hay muy poca población adulta seronegativa por lo que **no se incluyen en ensayos clínicos de fase III.**

DEN-301: 4 a 16 años
Áreas endémicas (solo seronegativas)

DEN-304: 17 a 60 años
USA (solo seronegativas)

Dado que la respuesta inmune es no inferior podría asumirse que sucede lo mismo con la eficacia

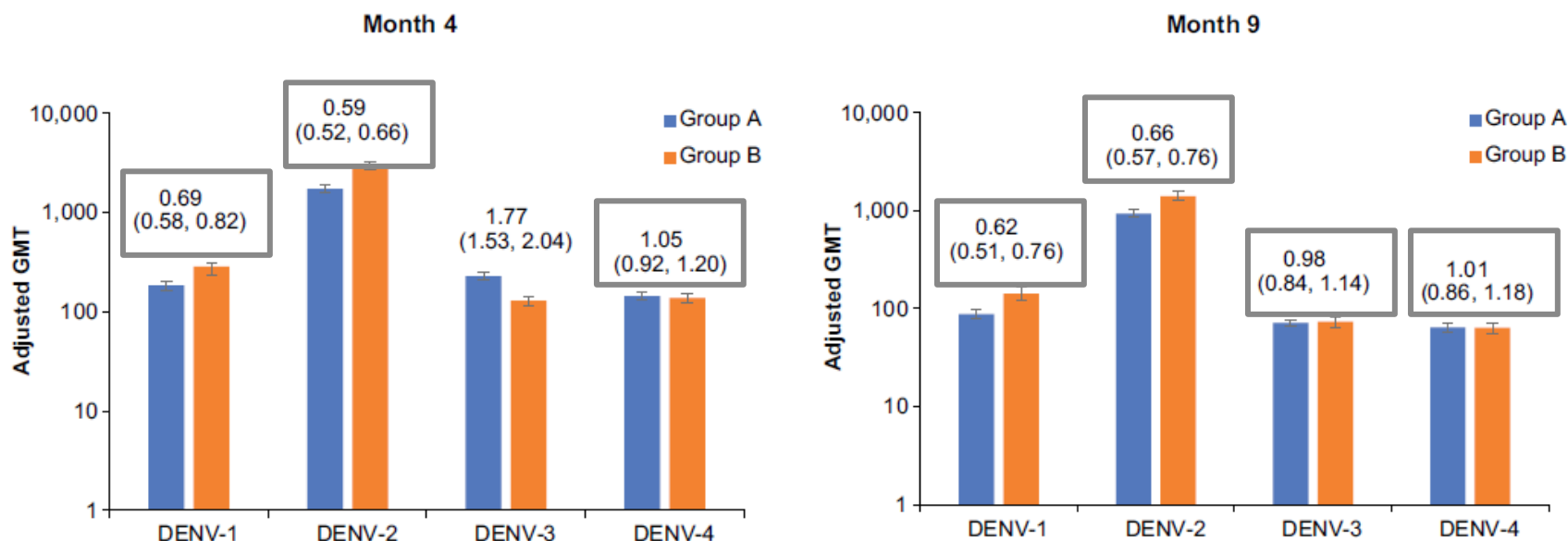
ARTICLE OPEN



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

Inge LeFevre^{1,9}, Lulu Bravo^{2,9}, Nicolas Folschweiller¹, Eduardo Lopez Medina³, Edson Duarte Moreira Jr⁴, Francesco Nordio⁵, Mayuri Sharma⁵, Leslie M. Tharenos⁶, Vianney Tricou¹⁰, Veerachai Watanaveeradej⁷, Peter J. Winkle⁸ and Shibadas Biswal⁵

Año 2023



Títulos de la media geométrica de anticuerpos neutralizantes

Razón de la media geométrica de anticuerpos neutralizantes <2 en el C95% se consideró no inferioridad



Vacuna tetravalente contra el dengue QDENGA® de Takeda

Varía según estado serológico previo, serotipo implicado y tiempo de aplicada la vacuna

	Inmunogenicidad	Eficacia clínica	Seguridad	Efectividad
Aspecto evaluado	→GMT de ac. neutralizantes. 1 mes de las 2da dosis.	→Infección clínica por Dengue confirmado virológicamente (VCD) →Hospitalización por dengue	→Eventos adversos leves (EAL) →Eventos adversos graves (EAG)	→Estudios post-autorización (del mundo real).
Consideraciones	Respuesta celular de tipo B tetravalente. + en seropositivas + para DEN-2 y DEN-1. Descenso progresivo.	Protege de VCD: + en seropositivas + para DEN-2 y DEN-1. Más eficaz, hospitalización. Descenso progresivo. En seronegativas la vacuna no mostró eficacia para prevenir DEN-3 y DEN-4 ni hospitalizaciones por DEN-3 (4 SD).	Buen perfil de seguridad. EAL fueron los más frecuentes. 4 de 5 EAG en grupo placebo. Viremia vacunal transitoria.	No hay datos.



Vacuna tetravalente contra el dengue QDENGA® de Takeda

Varía según estado serológico previo, serotipo implicado y tiempo de aplicada la vacuna

	Inmunogenicidad	Eficacia clínica	Seguridad	Efectividad
Aspecto evaluado	→GMT de ac. neutralizantes. 1 mes de las 2da dosis.	→Infección clínica por Dengue confirmado virológicamente (VCD) →Hospitalización por dengue	→Eventos adversos leves (EAL) →Eventos adversos graves (EAG)	→Estudios post-autorización (del mundo real).
Consideraciones	Respuesta celular de tipo B tetravalente. > en seropositivas > para DEN-2 y DEN-1. Descenso progresivo.	Protege de VCD: > en seropositivas > para DEN-2 y DEN-1. Más eficaz, hospitalización. Descenso progresivo. En seronegativas la vacuna no mostró eficacia para prevenir DEN-3 y DEN-4 ni hospitalizaciones por DEN-3 (4 SD).	Buen perfil de seguridad. EAL fueron los más frecuentes. 4 de 5 EAG en grupo placebo. Viremia vacunal transitoria.	No hay datos.
4 a 16 años	DEN-301: Areas endémicas (anticuerpos por encima del basal luego de 51 meses).	DEN-301: Areas endémicas.	DEN-203, DEN-204, DEN-301: Areas endémicas DEN-315: México DF	No hay datos.
17 a 60 años	DEN-304: USA	No hay datos. Se infiere por bridging (extrapola por datos de inmunogenicidad)	DEN-205: Areas endémicas DEN-304: USA	No hay datos.
Más de 60 años	No hay datos.	No hay datos.	No hay datos.	No hay datos.



Vacuna tetravalente contra el dengue QDENGGA® de Takeda



Reunión del Grupo de Asesoramiento Estratégico sobre Inmunización (SAGE) - 25 a 29 de Septiembre de 2023

Recomendaciones sobre QDENGGA®:

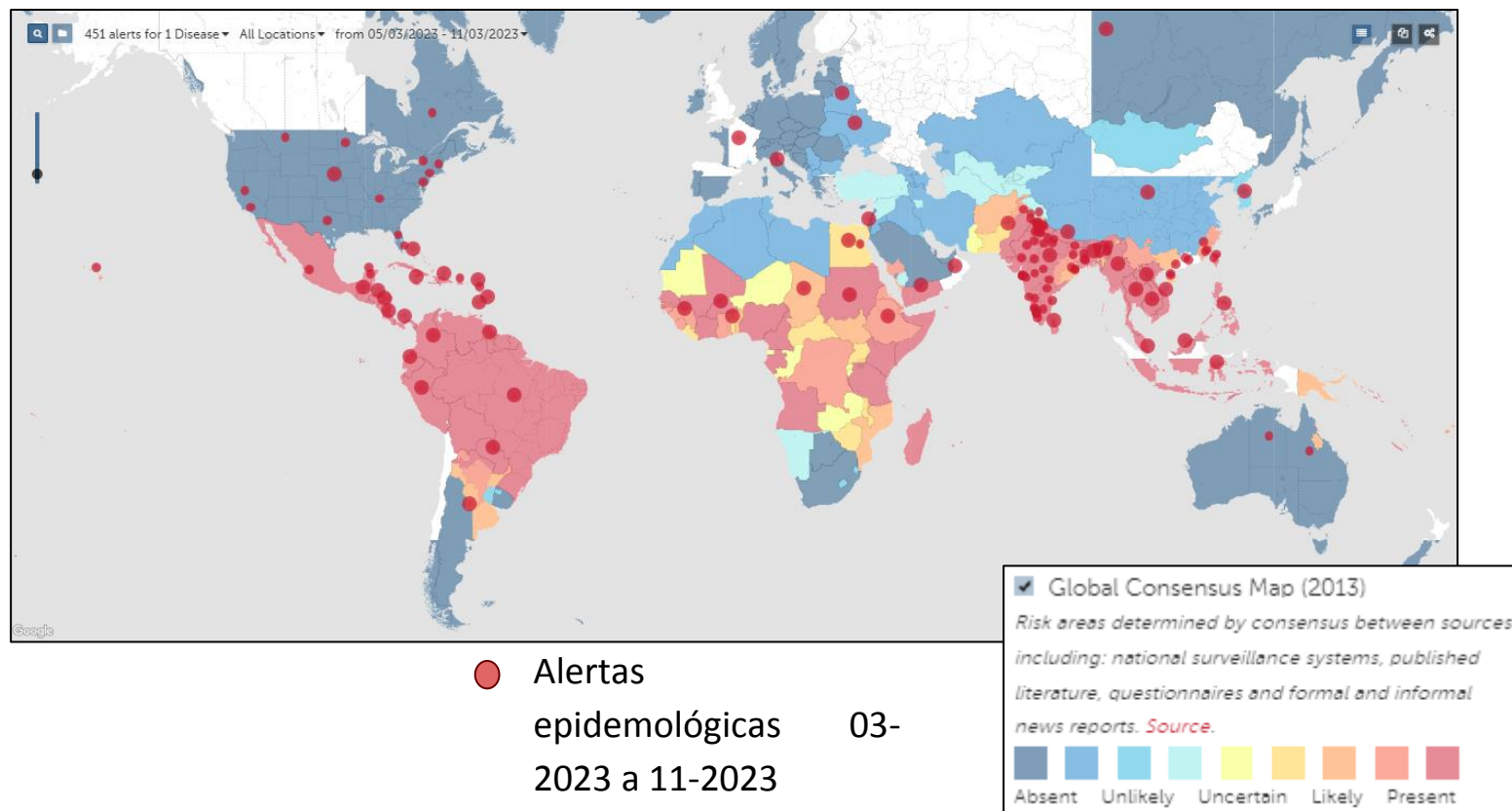
- Considerar su introducción en entornos con una **alta carga de enfermedad de dengue** y un alto índice de transmisión para maximizar el impacto en la salud pública y **minimizar cualquier riesgo potencial en personas seronegativas**.
- En **personas de 6 a 16 años**, aproximadamente **1 o 2 años antes de la edad pico de incidencia de hospitalizaciones relacionadas con el dengue**. Esquema de 2 dosis con un intervalo de 3 meses. Introducción acompañada de un plan bien diseñado de estrategia de comunicación y participación comunitaria.
- No puede descartarse el riesgo de presentación de **casos de enfermedad potenciada de dengue por serotipos 3 y 4 asociada a la vacuna**, en personas previamente seronegativas.
- Que los países implementen **estudios post-autorización** para evaluar la **efectividad** y **monitorizar la seguridad de la vacuna para los serotipos 3 y 4**.



Vacuna tetravalente contra el dengue QDENGA® de Takeda

Entornos con una alta carga de enfermedad de dengue y un alto índice de transmisión

- Las Regiones de las Américas, Asia Sudoriental y el Pacífico Occidental son las más afectadas. **Asia concentra alrededor del 70% de la carga mundial de la enfermedad.**
- Zonas de co-circulación de serotipos donde el dengue y dengue severo es una de las **primeras causas de internación en niños/as**

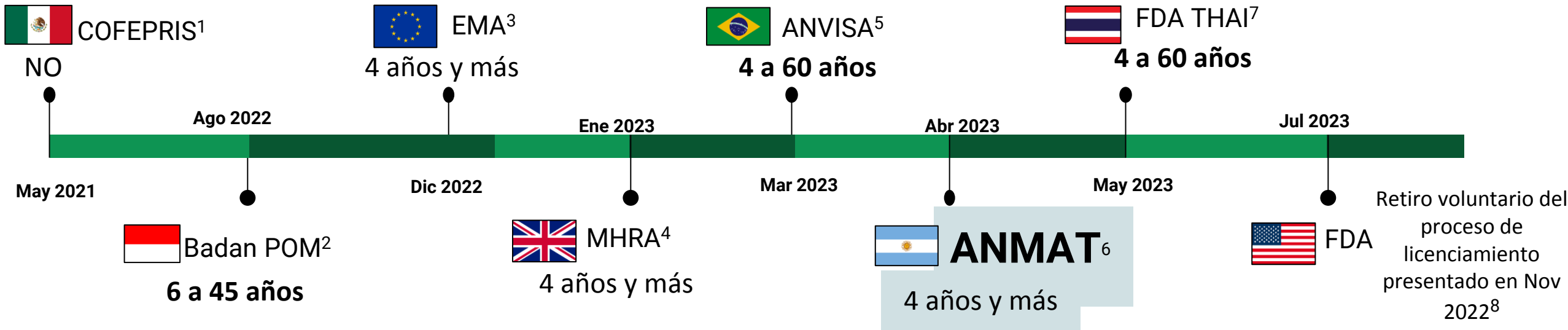




Vacuna tetravalente contra el dengue QDENGA® de Takeda



Evaluación por entidades regulatorias



Hasta el momento, ningún país ha implementado la vacunación con QDENGA® como parte de una estrategia de salud pública.

FUENTE: 1) <https://www.gob.mx/cofepris/es/articulos/el-cmn-informa-los-resultados-de-votacion-para-la-opinion-de-las-vacunas-contra-el-dengue-dengvaxia-y-qdenega?idiom=es>
 2) <https://www.takeda.com/newsroom/newsreleases/2022/takedas-qdenga-dengue-tetravalent-vaccine-live-attenuated-approved-in-indonesia-for-use-regardless-of-prior-dengue-exposure/>
 3) <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/qdenega> 4) <https://mhraproducts4853.blob.core.windows.net/docs/5295b9c11a012400b1cc24780c69ecd3fd918bc4> 5) <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2023/anvisa-aprova-nova-vacina-para-a-dengue> 6) <https://www.argentina.gob.ar/noticias/la-anmat-aprobo-el-uso-de-la-vacuna-del-laboratorio-takeda-contra-el-dengue>
 7) https://pertento.fda.moph.go.th/FDA_SEARCH_DRUG/SEARCH_DRUG/pop-up_drug_ex.aspx?Newcode=U1DR2C107266000411C 8) <https://www.takeda.com/newsroom/statements/2023/takeda-announces-voluntary-withdrawal-of-US-biologics-license-application-for-dengue-vaccine-candidate-TAK-003/>



Ministerio de Salud Argentina

primero la gente



Vacuna tetravalente contra el dengue QDENGA® de Takeda

● Aspectos con evidencia

- Respuesta inmune tetravalente (4 a 60 años): es mayor en seropositivas y mayor para DEN-2. Presenta un descenso progresivo.
- Previene dengue sintomático (4 a 16 años):
 - En personas seropositivas y es mayor para DEN-2 y DEN-1. Más eficaz para prevenir hospitalización.
 - En personas seronegativas la vacuna no mostró eficacia para prevenir DEN-3 y DEN-4 ni hospitalizaciones por DEN-3 (4 SD). La eficacia presenta un descenso progresivo.
- Buen perfil de seguridad (4 a 60 años).

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad
- Inmunocompromiso
- Embarazo
- Lactancia

Coadministración

- Fiebre amarilla
- Hepatitis A



Vacuna tetravalente contra el dengue QDENGA® de Takeda

● Incertidumbres

Respecto a su implementación en escenario **no endémico**

- ❖ **Personas de 17 años y más:** Existe correlación clínica de protección de respuesta inmune?
- ❖ **Personas seronegativas:** Eficacia suficiente para prevenir DEN-1 y DEN-2 sintomático? No estarían protegidas si circula DEN-3 o DEN-4
- ❖ **Descenso eficacia clínica al año:** Necesidad de reforzar con una 3er dosis? (NO ESTUDIADO) En qué momento?
- ❖ **Seguridad en personas mayores de 60 años**
- ❖ **Validez externa de eficacia clínica contra hospitalizaciones**
- ❖ **Eficacia clínica en personas con comorbilidades**

Consideraciones del GT respecto a la incorporación de QDENGGA[®] de TAKEDA como intervención sanitaria:

- Analizar la implementación de la vacunación con QDENGGA[®] en los departamentos más afectados por la enfermedad de manera dirigida en el **marco de la estrategia integrada EGI-arbovirus**. Trabajar en la elaboración de una matriz para la implementación de una estrategia de vacunación departamental.
- Considerar a la **población adulta joven** como destinataria de la estrategia, para ver impacto en la carga de enfermedad, teniendo en cuenta que **es la más afectada** (mayor incidencia entre los 25 y 34 años de edad) (si bien **no existen suficientes datos de eficacia** en este grupo poblacional con QDENGGA[®]).
- Avanzar en el desarrollo de **estudios de efectividad y costo-efectividad** en localidades de alta carga de enfermedad.
- Fortalecer la **vigilancia de la seguridad de la vacuna (ESAVIs)**.

Indicadores

- Carga de enfermedad
- Componentes de EGI
- Desempeño PAI
- Otros

PREGUNTA A LA CoNaIn

¿CoNaIn coincide con las consideraciones del grupo de trabajo?

*primero
la gente*



DiCEI



**Ministerio de Salud
Argentina**