



Junio 2024

Vacuna tetravalente contra el dengue TAK-003 (Qdenga[®]) en población general

El Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) es una institución independiente, sin fines de lucro, formada por un grupo de profesionales provenientes de las ciencias médicas y de las ciencias sociales dedicados a la investigación, educación y cooperación técnica para las organizaciones y los sistemas de salud. Su propósito es mejorar la eficiencia, equidad, calidad y sustentabilidad de las políticas y servicios de salud.¹

AUTORES

- Dr. Jhonatan Mejia
- Dr. Ariel Bardach
- Dr. Sebastián Sguiglia
- Dra. Verónica Alfie
- Dra. Carla Colaci
- Dra. Mariana Latorraca
- Dr. Federico Augustovski
- Dr. Sebastián García Martí
- Dr. Agustín Ciapponi
- Dra. Andrea Alcaraz
- Dr. Andrés Pichón-Riviere

Este documento fue realizado por el Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) a pedido de las instituciones públicas, de la seguridad social y privadas de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS.

www.iecs.org.ar/consorcios

Para citar este informe: Mejia, J; Bardach, A; Sguiglia, S; Alfie, V; Colaci, C; Latorraca, M; Augustovski, F; García Martí, S; Ciapponi, A; Alcaraz, A; Pichon Riviere, A. **Vacuna tetravalente contra el dengue TAK-003 (Qdenga®) en población general.** Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 971, Buenos Aires, Argentina. Junio 2024. ISSN 1668-2793. Disponible en www.iecs.org.ar

Eficacia de la vacuna tetravalente contra el dengue TAK-003 en la población general en comparación con no vacunar o placebo para prevenir formas graves y hospitalización.

EVIDENCIA

- Alta**
- Moderada**
- Baja
- Muy baja / Nula

BENEFICIO NETO

- Mayor**
- Considerable
- Menor
- Marginal/Nulo/Incierto/Negativo

COSTO-EFECTIVIDAD E IMPACTO PRESUPUESTARIO

- Favorable
- Incierto**
- No favorable



La información disponible no permite hacer una recomendación definitiva aunque hay elementos que favorecerían su incorporación. Para la decisión se deberían valorar otros factores.

Para ver el detalle sobre las definiciones de los dominios, sus categorías y la ponderación sumaria utilizada ver el Anexo I. La evidencia fue considerada como alta para individuos entre cuatro y 16 años y moderada para personas entre 17 a 60 años, por tratarse de evidencia indirecta al no contar con ensayos clínicos de fase tres y doble ciego realizados en este grupo etario.

Conclusiones

Evidencia de alta calidad muestra que la vacuna tetravalente TAK-003 (Qdenga®) produce un beneficio neto mayor porque previene infecciones y hospitalizaciones por dengue, además de tener un perfil de seguridad adecuado, con resultados similares en quienes tuvieron una infección previa por dengue y ligeramente menores en quienes no tuvieron una infección previa. Además, los resultados son mayores para prevenir infección u hospitalización por dengue debido al serotipo 2 independientemente de haber tenido o no una infección previa, mientras que para los serotipos 3 y 4 en quienes no tuvieron una infección previa aún no ha sido comprobada. Cabe resaltar que la evidencia fue considerada de moderada calidad para personas entre 17 a 60 años al no contar con ensayos clínicos de fase tres y doble ciego realizados en este grupo etario, por lo que se recurrió a usar evidencia indirecta de estudios realizados en personas entre seis a 16 años.

Las guías de práctica clínica identificadas recomiendan el uso de la vacuna TAK-003 (Qdenga®), no obstante, algunas de ellas sugieren iniciar con una estrategia focalizada en personas que viven en lugares de alta transmisión y en ciertos grupos etarios. La Organización Mundial de la Salud y la Organización Panamericana de la Salud recomiendan su uso en niños de 6 a 16 años, mientras que, la Sociedad Argentina de Infectología y la Sociedad Argentina de Pediatría recomiendan su uso en personas de 4 a 60 años de áreas endémicas.

Los financiadores de países de altos ingresos como, Estados Unidos de Norteamérica, Australia, Canadá, y Francia, no mencionan la cobertura de la tecnología, mientras que Alemania y Reino Unido brindan la cobertura para personas que tengan una infección previa, con exposición ocupacional, o que sean viajeros a áreas de alta transmisión. En Latinoamérica, Brasil brinda cobertura a la vacuna TAK-003 de forma focalizada y a ciertos grupos etarios. En Argentina, se ha iniciado una estrategia de vacunación focalizada en departamentos de alta transmisión en ciertos grupos etarios. Asimismo, algunas provincias la han incorporado dentro de programas de vacunación y ciertas obras sociales o prepagas las han incluido en sus políticas de cobertura.

Dado que no se cuentan con estudios económicos realizados en Argentina no se puede concluir acerca de su costo-efectividad.

TAK-003 (Qdenga®) Tetravalent Dengue Vaccine in General Population

Conclusions

High-quality evidence shows that the TAK-003 (Qdenga®) tetravalent vaccine yields a higher net benefit since it prevents infections and hospitalizations due to dengue and it also has an adequate safety profile, with similar results in those who had a previous dengue infection and mildly lower results in those who did not have a previous infection. In addition, the results are better in preventing infection or hospitalization due to serotype 2 dengue regardless of having had a previous infection or not, while for in serotypes 3 and 4, in those who did not have a previous infection, prevention has not been proven yet. It is worth mentioning that the evidence was considered of moderate quality in individuals 17 to 60 years old as there are no Phase 3 clinical trials conducted in this age group. Therefore, indirect evidence from studies conducted in individuals 6 to 16 years old was used.

The clinical practice guidelines identified recommend the use of TAK-003 (Qdenga®) vaccine; however, some of them suggest initiating a strategy focused on individuals living in high-transmission areas and certain age groups. The World Health Organization and the Pan American Health Organization recommend its use in children 6-16 years old, while the Argentine Society of Infectious Diseases and the Argentine Society of Pediatrics recommend its use in individuals 4 to 60 years old in endemic areas.

Health funders from high-income countries such as the United States of America, Australia, Canada and France do not mention coverage of this technology, while Germany and the United Kingdom provide coverage for individuals with a previous infection, occupational exposure or who travel to high-transmission areas. In Latin America, Brazil provides targeted coverage of the TAK-003 vaccine in certain age groups. In Argentina, a targeted vaccination strategy has been initiated in high-transmission departments and certain social security or prepaid health insurance companies have included it in their coverage policies.

Since there are not economic studies conducted in Argentina, it is not possible to draw conclusions about its cost-effectiveness.

To cite this document in English: Meja, J; Bardach, A; Sguiglia, S; Alfie, V; Colaci, C; Latorraca, M; Augustovski, F; García Martí, S; Ciapponi, A; Alcaraz, A; Pichon Riviere, A. **TAK-003 (Qdenga®) Tetravalent Dengue Vaccine in General Population**. Health Technology Assessment, Rapid Response Report N° 928 Buenos Aires, Argentina. June 2024. ISSN 1668-2793. Available in www.iecs.org.ar

1. Contexto clínico

El dengue es una infección viral que se transmite a través de la picadura de los mosquitos *Aedes aegypti* y de manera menos frecuente por *Aedes albopictus*, los que viven en ambientes urbanos, domiciliarios y peridomiciliarios.^{2,3} La infección por uno de los cuatro serotipos de dengue existentes (DENV-1, DENV-2, DENV-3, y DENV-4) genera inmunidad permanente contra este serotipo e inmunidad cruzada transitoria contra los otros que puede durar hasta dos años. Luego de este período, una nueva infección causada por un serotipo distinto al de la infección original se asocia con un aumento de riesgo de dengue grave.² La mayoría de las infecciones por dengue son leves o asintomáticas con manifestaciones clínicas que incluyen fiebre, mialgias, artralgias, exantema cutáneo, entre otras. Por otra parte, las formas graves de dengue se caracterizan por shock, hemorragia y falla multiorgánica. La Organización Mundial de la Salud clasifica al dengue como: sin signos de alarma, con signos de alarma, y dengue grave.³

La incidencia de infección por dengue se encuentra en aumento en el mundo, con aproximadamente entre 100 y 400 millones de casos por año. La mayoría se concentran en Asia, América Latina, y África. Durante el año 2023, casi el 80% de los casos se presentaron en América Latina reportándose 7.861.445 casos sospechosos de dengue, con una incidencia acumulada de 883 casos cada 100.000 habitantes hasta mayo de 2024, representando la mayor epidemia de dengue en los últimos años. De estos casos, 7.717 fueron clasificados como dengue grave (0,1%) y se produjeron 3.577 fallecimientos (0,045%).⁴ En Argentina hubieron epidemias de dengue en 2009, 2016, 2019-20 y 2023. La incidencia de la última temporada (2023-2024) constituye la mayor hasta la fecha, afectando a 18 provincias, con 505.189 casos de dengue, y una incidencia acumulada de 1.073 casos por 100.000 habitantes. De los casos de dengue, 1.155 fueron clasificados como dengue grave (0,23%) y 343 fallecieron (0,068%). El 56% de los casos autóctonos corresponden al serotipo 2, el 43,3% al serotipo 1, 0,1% al serotipo 3, y ninguno al serotipo 4.⁵ Además, un estudio económico llevado a cabo en 2009 desde la perspectiva societal en Argentina concluyó que la epidemia de ese año (en la cual se registraron 27.043 casos) tuvo un costo entre 6 y 9 millones de dólares.⁶

La principal medida de prevención es el control del vector a través de la eliminación y la limpieza de recipientes que pueden contener agua en el hogar y en el área peridomiciliaria, los cuales constituyen los principales criaderos de los mosquitos vectores.⁷ De manera reciente, se han evaluado otras estrategias como la introducción de mosquitos *Aedes aegypti* infectados por la bacteria *Wolbachia*, que tienen menor capacidad de transmisión del virus de dengue.⁸ Por otro lado, se han desarrollado vacunas para la prevención, de las que dos se encuentran disponibles en Argentina: CYD-TDV (Dengvaxia®) y TAK-003 (Qdenga®). Si bien Dengvaxia® se encuentra disponible desde 2017, su uso fue limitado debido a la necesidad de solicitar serologías antes de la aplicación de la vacuna.³ Asimismo, una tercera vacuna (TDV-003) producida en Brasil se encuentra en proceso de desarrollo y todavía no ha sido aprobada comercialmente.^{8,9}

Se postula la vacuna tetravalente TAK-003 (Qdenga®) para la prevención del dengue en la población general dado que reduciría el riesgo de infección y hospitalización por formas

graves de dengue.

2. Tecnología

La vacuna tetravalente contra el dengue, TAK-003 (Qdenga®) es una vacuna de virus vivo atenuado que utiliza una cepa de DENV-2 (TDV-2, su sigla del inglés *tetravalent dengue virus-2*) como base genética.¹⁰ Asimismo, la vacuna incluye otras tres cepas: TDV-1, TDV-3 y TDV-4, que se crearon reemplazando los genes E y prM de TDV-2 con los de cepas salvajes de DENV-1, DENV-3 y DENV-4. Su mecanismo de acción se basa en la replicación local y la inducción de la actividad inmunológica para los cuatro serotipos del virus del dengue. La vacuna viene liofilizada, por lo que debe reconstituirse con una solución salina al 0.22% (37 mM de cloruro de sodio) antes de su administración. Una vez reconstituida, cada dosis de 0,5 ml contiene al menos 3,3 log₁₀ unidades formadoras de placa (UFP) de DENV-1, 2,7 log₁₀ UFP de DENV-2, 4,0 log₁₀ UFP de DENV-3, y 4,5 log₁₀ UFP de DENV-4 recombinante vivo atenuado.³

La vacuna está disponible en viales de dosis única o en jeringas precargadas que deben almacenarse a temperaturas entre 2 y 8 °C, considerando una vida útil de 18 meses. El esquema de vacunación primario consta de dos dosis administradas por vía subcutánea en la región del músculo deltoides con un intervalo de tres meses entre cada dosis. Tiene por indicación a las personas mayores de cuatro años, considerando las siguientes contraindicaciones: hipersensibilidad a algún componente de la vacuna, personas con alguna inmunodeficiencia congénita o adquirida, personas que cursan alguna terapia inmunosupresora como quimioterapia o dosis altas de corticosteroides cuatro semanas antes de la vacunación, tener infección por virus de inmunodeficiencia humana, mujeres embarazadas, o mujeres que dan de lactar.¹⁰

La vacuna ha sido aprobada para su uso en personas de cuatro años o más por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, su sigla del inglés *European Medicines Agency*) en diciembre del 2022,¹⁰ en Indonesia en agosto del 2022,¹¹ en el Reino Unido en febrero del 2023,¹² en Brasil en marzo del 2023,¹³ y en Tailandia en noviembre del 2023,¹⁴ mientras que la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, su sigla del inglés *Food and Drug Administration*) aún no emite una decisión al respecto. En Argentina, la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) la aprobó en abril de 2023 con la indicación a personas mayores de cuatro años de edad.¹⁵ A la fecha, el gobierno argentino comenzó la incorporación de la vacuna de forma focalizada en la población entre 15 y 39 años habitante de zonas endémicas con alta circulación viral.¹⁶

3. Objetivo

El objetivo del presente informe es evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura del uso de la vacuna tetravalente contra el dengue TAK-003 (Qdenga®) en personas de la población general mayor de cuatro años.

4. Métodos

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas, en buscadores

genéricos de internet, y financiadores de salud. Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs) de fase tres y doble ciego, evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), evaluaciones económicas, guías de práctica clínica (GPC) y políticas de cobertura de diferentes sistemas de salud.

En PubMed se utilizó la estrategia de búsqueda que se detalla en el Anexo I.

Se buscó con el nombre de la tecnología y sus sinónimos y/o la patología en *International HTA Database* (<https://database.inahta.org/>), Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías de la Salud en las Américas (BRISA, <https://sites.bvsalud.org/redetsa/brisa/>), Tripdatabase y en los sitios web de financiadores de salud y de sociedades científicas, así como en los buscadores genéricos de internet.

La evaluación y selección de los estudios identificados en la búsqueda bibliográfica fue realizada sobre la base de los criterios presentados en la Tabla 1. Se presenta en la Figura 1 del Anexo I el diagrama de flujo de los estudios identificados y seleccionados.

La metodología utilizada en la matriz de valoración y sección de conclusiones se describe también en el Anexo I.

Tabla 1. Criterios de inclusión. Pregunta PICO.	
Población	Población general mayor de cuatro años*.
Intervención	Vacuna tetravalente contra el dengue TAK-003 (Qdenga®).
Comparador	Placebo o no vacunar.
Resultados (en orden decreciente de importancia)	Eficacia: mortalidad debido a dengue, incidencia de dengue grave, hospitalización, incidencia de infección confirmada virológicamente. Seguridad: incidencia de eventos adversos graves, incidencia de eventos adversos sistémicos, incidencia de eventos adversos locales.
Diseño	Revisiones sistemáticas y meta-análisis, ensayos clínicos controlados aleatorizados, informes de evaluación de tecnologías, evaluaciones económicas, guías de práctica clínica, políticas de cobertura, recomendaciones de sociedades científicas.

*Involucra a personas sanas independientemente de haber tenido o no una infección previa por dengue

5. Resultados

Se incluyeron: un ECA de fase tres, un seguimiento de seguridad de ECAs fase dos y tres, dos ETS, tres GPC, y 10 informes de cobertura de la vacuna tetravalente contra el dengue TAK-003 (Qdenga®) en personas de la población general mayor de cuatro años. No se identificaron ECAs de fase tres y doble ciego en personas adultas.

5.1 Eficacia y seguridad

Tricou y cols. publicaron en 2024 un ECA de fase tres, doble ciego, controlado, con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de la vacuna tetravalente TAK-003 con un tiempo de seguimiento de 4,5 años.¹⁷ El estudio fue realizado en niños y adolescentes de cuatro a 16 años de 26 centros de investigación en ocho países (Brasil, Colombia, República Dominicana, Nicaragua, Panamá, Filipinas, Sri Lanka, y Tailandia) y reporta la etapa tres del ECA que tuvo un seguimiento aproximado de 57 meses luego de la administración de la primera dosis. Los investigadores incluyeron participantes en adecuado estado de salud al momento de iniciar el ensayo y excluyeron a quienes tuvieron una enfermedad febril ≥ 38 °C, embarazadas o madres que dan de lactar, personas con una enfermedad crónica o progresiva, con una función inmunológica alterada (que consumen corticoides, reciben inmunoglobulinas, inmunoestimulantes, quimioterapia, tienen infección por virus de inmunodeficiencia humana, o alguna inmunodeficiencia genética), que 14 días antes hayan recibido alguna vacuna de virus inactivado o 28 días antes para vacunas de virus vivos, que hayan recibido alguna otra vacuna contra el dengue, y que tengan adicción al alcohol o drogas. Los participantes fueron aleatorizados con una proporción de 2:1 a dos dosis de la vacuna TAK-003 (0,5 ml por dosis) o placebo (0,5 ml) por vía subcutánea en el brazo al inicio y luego de tres meses de seguimiento. El objetivo principal fue evaluar la prevención de dengue virológicamente confirmado, la hospitalización por dengue, dengue hemorrágico, dengue severo, mortalidad, eventos adversos serios, y aquellos relevantes para el contexto de la vacunación. Un total de 20.099 participantes fueron aleatorizados para recibir TAK-003 (n=13.401) o placebo (n=6.698), con un 55,2% de participantes de Latinoamérica, y una media de edad de 9,6 años (desviación estándar [DS]: 3,35). De ellos, 18.257 (91%) participantes (12.177 TAK-003 y 6.080 placebo) completaron el seguimiento de la etapa tres del estudio, con 14.517 personas que previamente tuvieron la infección por dengue (seropositivos) y 5.546 personas que no tuvieron infección previa (seronegativos). La eficacia de TAK-003 para prevenir dengue virológicamente confirmado fue del 61,2% (IC 95%: 50 a 65,8) y de 84,1% (IC 95%: 77,8 a 88,6) para prevenir las hospitalizaciones debido a dengue. Estos resultados fueron similares para quienes tenían un estado seropositivo a dengue en la medición basal (9.663 TAK-003 y 4.854 placebo) con un 64,2% (IC 95%: 58,4 a 69,2) para dengue virológicamente confirmado y 85,9% (IC 95%: 78,7 a 93,3) para hospitalización por dengue. En este grupo de participantes, la eficacia fue mayor contra DENV-2 con un 80,4% (IC 95%: 73,1 a 85,7) para dengue virológicamente confirmado y 95,8% (IC 95%: 89,6 a 98,3) para hospitalización por dengue. Por otro lado, la eficacia para quienes tuvieron un estado seropositivo negativo basal (3.714 TAK-003 y 1.832 placebo) fue menor, con un 53,5% (IC 95%: 41,6 a 62,9) para la prevención de dengue virológicamente confirmado y 79,3% (IC 95%: 63,5 a 88,2) para hospitalización por dengue. De ellos, la eficacia fue mayor contra DENV-2, con un 88,1% (IC 95%: 78,6 a 93,3) para dengue virológicamente confirmado y 100% (IC 95%: no estimable) para hospitalización por dengue. No obstante, esto no se observó al prevenir infección por DENV-3, con -15,5% (IC 95%: -108,2 a 35,9) para dengue virológicamente confirmado y -87,9% (IC 95%: -573,4 a 47,6) para hospitalización por dengue, ni DENV-4, con -105,6% (IC 95%: -628,7 a 42) para dengue virológicamente confirmado. Además, en los participantes con un estado seropositivo basal, TAK-003 tuvo una eficacia del 80,9% (IC 95%: 46,3 a 93,2) para prevenir dengue hemorrágico y 90,1% (IC 95%: 15,3 a 98,8) para prevenir dengue severo. Once muertes ocurrieron en el grupo que recibió TAK-003, aunque ninguna fue relacionada con la vacuna, mientras que seis

ocurrieron en el grupo que recibió placebo. La ocurrencia de eventos adversos leves (0,7% vs. 0,6%), moderados (3,7% vs. 4,6%) o severos (0,6% vs. 0,8%) fueron similares entre quienes recibieron TAK-003 y placebo y tuvieron un estado seropositivo en la medición basal. Esto también se observó en quienes tuvieron un estado seropositivo negativo (0,9% vs. 0,7% eventos leves; 3,5% vs. 4,1% eventos moderados; 0,5% vs. 0,9% eventos severos). Además, la eficacia de la vacuna durante el primer, segundo, tercer y cuarto año de seguimiento en quienes fueron seropositivos fue de 82,2% (IC 95%: 74,5 a 87,6), 60,3% (IC 95%: 44,7 a 71,5), 48,7% (IC 95%: 34,8 a 59,6), y 64,1% (IC 95%: 37,4 a 79,4). Por otra parte, la eficacia de la vacuna durante cada año en quienes fueron seronegativos fue de 74,9% (IC 95%: 57 a 85,4), 45,3% (IC 95%: 9,9 a 66,8), 35,5% (IC 95%: 7,4 a 55,1), y 60,2% (IC 95%: 11,1 a 82,1).

Patel y cols. publicaron en 2023 un estudio con el objetivo de evaluar la seguridad de la vacuna TAK-003 a partir de los participantes de ECAs de fase dos y fase tres, doble ciegos, aleatorizados y con grupo control que recibió placebo.¹⁸ Se incluyeron 21.790 participantes (14.623 que recibieron TAK-003 y 7.167 que recibieron placebo) de cuatro a 60 años que participaron de cinco ECAs (dos de fase dos y tres de fase tres), la mayoría provenientes del ECA DEN-301 (n=20.071), y que tuvieron una media de seguimiento de tres años (86% con al menos 36 meses). El 6,7% del grupo TAK-003 y 5,2% del grupo placebo tuvieron una reacción adversa local o sistémica dentro de los 30 primeros minutos luego de la vacunación, principalmente dolor en el sitio de inyección. Dentro de los siete primeros días, el 43,4% del grupo TAK-003 y el 25,7% del grupo de placebo experimentaron una reacción adversa local, siendo la más frecuente el dolor (41,8% vs. 25,4%). Además, dentro de los 14 días de la vacunación, el 43,8% del grupo TAK-003 y 37,1% del grupo placebo presentaron algún evento adverso sistémico excluyendo fiebre, mientras que 8,9% y 10,5% presentaron fiebre, respectivamente. Luego de los 14 días, 1,8% y 1,4% del grupo de TAK-003 y placebo presentaron eventos adversos sistémicos. Los eventos adversos locales y sistémicos fueron más frecuentes luego de la primera dosis de la vacuna. Por otra parte, 6,21% (2,72 eventos por 100 personas-año) del grupo TAK-003 y 7,56% (3,28 eventos por 100 personas-año) del grupo placebo presentaron eventos adversos serios, con 0,46% vs 1,63% para fiebre debido a dengue, 0,10% vs. 0,47% para fiebre por dengue hemorrágico, respectivamente, y ninguna muerte fue debida a la administración de la vacuna.

5.2 Evaluaciones de tecnologías sanitarias

La Comisión Nacional de Incorporación de Tecnologías en el sistema único de salud (CONITEC, por sus siglas en portugués *Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde*) de Brasil publicó en diciembre de 2023 una evaluación de tecnología sanitaria con el objetivo de evaluar la vacuna TAK-003.¹⁹ El grupo elaborador recomendó su incorporación al Sistema Único de Salud de Brasil, en una población objetivo a definir por el Programa Nacional de Inmunizaciones, de manera condicionada a una disminución del precio aproximada del 50% y a la realización de un estudio de farmacovigilancia. Para ello, incluyó cuatro reportes de ECAs que hacían referencia al mismo estudio pivotal de fase tres con distintos períodos de seguimiento, dos estudios clínicos de seguridad y un estudio económico y concluyó que la vacuna TAK-003, en los que la intervención resultó ser eficaz y segura para la prevención del dengue. La evaluación económica inicial, llevada a cabo por el CONITEC, concluyó que a un costo de BRL 170 por dosis, la razón de costo-efectividad incremental (RCEI) promedio para la vacuna TAK-003 fue

de BRL 58.622,04 por año de vida ajustado por calidad (AVAC), lo cual supera el umbral de costo-efectividad adoptado en Brasil de BRL 40.000 por AVAC. Luego de esta evaluación, la empresa acordó disminuir el precio de la vacuna a BRL 95 por dosis, por lo cual la RCEI disminuyó a BRL 30.717,42 por AVAC, por debajo del umbral de costo-efectividad adoptado en Brasil. El impacto presupuestario incremental calculado a cinco años fue BRL 5.179 millones. Cabe destacar que el Programa Nacional de Inmunizaciones de Brasil eligió como población objetivo a los niños de 10 a 14 años en municipios seleccionados con mayor transmisión de dengue.

El Instituto Nacional de Salud de Perú publicó en mayo de 2023 una nota técnica donde llevó a cabo una evaluación de la vacuna TAK-003.²⁰ Los autores concluyeron que la vacuna es eficaz y segura para la prevención del dengue confirmado virológicamente (evidencia de certeza alta), de las hospitalizaciones por dengue (evidencia de certeza moderada), dengue grave y fiebre hemorrágica por dengue (evidencia de certeza baja). Para ello, los autores analizaron cuatro ECAs que compararon la eficacia y la seguridad de la vacuna contra placebo, luego de una búsqueda sistemática. La nota técnica no incluye un análisis de los aspectos económicos relacionados con la aplicación de la vacuna, ni brinda recomendaciones de cobertura.

5.3 Costos de la tecnología

El costo aproximado de la vacuna tetravalente TAK-003 (Qdenga®) es de ARS 148.000 (pesos argentinos/mayo 2024), equivalentes a USD 166 (dólares estadounidenses mayo/2024).^{21,22} El costo fue calculado considerando que el esquema de vacunación actual requiere de dos dosis de 0,5 ml administradas a los cero y tres meses cada una de ellas.

Los valores son estimados considerando el precio de venta al público, sin embargo, el costo final de compra puede variar como resultado de comercialización/negociaciones entre los financiadores y las empresas farmacéuticas o los intermediarios.

5.4 Guías de práctica clínica y políticas de cobertura

A continuación, se detalla el contenido de las políticas de cobertura, guías de práctica clínica y recomendaciones de sociedades científicas de diferentes países de Latinoamérica y el mundo.

En el Anexo II se muestra un ejemplo de política de cobertura basado en la información relevada en este documento que podría servir de insumo en caso de que su institución decidiera brindar cobertura a esta tecnología.

La Organización Mundial de la Salud emitió en mayo de 2024 un documento de posicionamiento que evalúa la evidencia disponible sobre la vacuna TAK-003 y recomienda su administración en niños de 6 a 16 años que viven en áreas de alta transmisión.³ Además, recomienda que la vacuna debería aplicarse uno a dos años antes del pico de incidencia ajustada por edad de hospitalizaciones por dengue, formando parte de una estrategia integral de prevención del dengue que incluye otras medidas como el control del vector. No recomiendan la realización de serologías de dengue antes de la aplicación de la vacuna. El documento menciona un estudio de costo-efectividad llevado a cabo por el Colegio Imperial de Londres, de acuerdo al cual un programa de inmunización con TAK-003 debería costar

menos de USD 10 a 15 por persona completamente vacunada para ser costo-efectiva en un entorno de alta transmisión, asumiendo los costos de Brasil y otros países de ingresos medios de América Latina.

El Grupo Técnico Asesor de la Organización Panamericana de la Salud sobre enfermedades prevenibles por vacunación recomendó en 2023 su incorporación en áreas subnacionales de alta transmisión, como parte de una prueba piloto, con la condición de que se haga un seguimiento de la eficacia y la seguridad y las personas estén plenamente informadas sobre los posibles riesgos y beneficios.²³ No obstante, no contempla la incorporación a nivel nacional debido a la falta de evidencia contra los serotipos 3 y 4 y la disponibilidad limitada de la vacuna en la región.

La Sociedad Argentina de Pediatría publicó en 2023 un consenso de expertos que analiza la evidencia disponible acerca de la vacuna TAK-003 y recomienda su administración en personas de cuatro a 60 años que viven en áreas de alta transmisión.²⁴

La Sociedad Argentina de Infectología publicó en el mismo año un consenso de expertos que recomienda la vacunación con TAK-003 de personas de cuatro a 60 años que viven en áreas de alta transmisión, idealmente que hayan presentado una infección previa.²

La Comisión Nacional de Inmunizaciones (CoNaiN) de Argentina, organismo técnico que asesora al Ministerio de Salud de la Nación, recomienda llevar a cabo una estrategia focalizada que tiene como población objetivo a la población de 15 a 39 años en departamentos priorizados según situación epidemiológica.²⁵ El Ministerio de Salud presentó en mayo de 2024 un plan de abordaje integral de dengue alineado con las recomendaciones de la CoNaiN.

En cuanto a las políticas de cobertura, Alemania²⁶ y Reino Unido²⁷ cubren la vacuna para personas mayores de cuatro años con infección previa que tengan exposición ocupacional al virus del dengue o viajen a zonas de alta transmisión. No se encontraron políticas de cobertura en relación a la vacuna publicadas en Australia, Canadá, Estados Unidos y Francia. En América Latina, Brasil brinda cobertura para la vacuna en el sistema único de salud en la población objetivo definida por el Programa Nacional de Inmunizaciones, es decir niños de diez a 14 años que viven en municipios seleccionados.¹⁹ En Argentina, la vacuna no se encuentra incluida en el Plan Médico Obligatorio (PMO), ni la enfermedad se encuentra dentro del Sistema Único de Reintegro por Gestión de Enfermedades (SURGE). Cabe destacar que desde su aprobación hasta marzo de 2023, un 82% de las dosis aplicadas corresponden al sector privado.²⁸ Algunas obras sociales y prepagas han decidido cubrir la aplicación de la vacuna, con un descuento que oscila entre el 40 y el 60% en la mayoría de los financiadores.²⁹

Tabla 2: Resumen de las políticas de cobertura y recomendaciones relevadas.

POLÍTICAS DE COBERTURA			
Financiator o Institución	País	Año	Prevención de dengue
ARGENTINA			
Superintendencia de Servicios de Salud (PMO/SURGE) (#) ^{30,31}	Argentina	2024	NM*/NM*
OTROS PAÍSES DE LATINOAMÉRICA			
Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS ³²	Brasil	2024	Sí
Agência Nacional de Saúde Suplementar ³³	Brasil	2024	Sí
Garantías Explícitas en Salud (#) ³⁴	Chile	2024	NM*
Plan de Beneficios en Salud PBS (#) ³⁵	Colombia	2024	NM*
Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos CSG (#) ³⁶	México	2024	NM*
Fondo Nacional de Recursos (#) ³⁷	Uruguay	2024	NM*
OTROS PAÍSES			
Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) ³⁸	Alemania	2023	Sí
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) (#) ³⁹	Australia	2024	NM*
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) ⁴⁰	Canadá	2024	NM
Haute Autorité de Santé (HAS) ⁴¹	Francia	2024	NM
Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS) ⁴²	EE.UU.	2023	NM
Aetna ⁴³	EE.UU.	2023	NM
Anthem ⁴⁴	EE.UU.	2023	NM
Cigna ⁴⁵	EE.UU.	2023	NM
National Institute for Health and Care Excellence (NICE) ⁴⁶	Reino Unido	2023	Sí
GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA			
Organización Mundial de la Salud ³	Internacional	2024	Sí
Sociedad Argentina de Pediatría ²⁴	Argentina	2023	Sí
Sociedad Argentina de Infectología ²	Argentina	2023	Sí

Fuente: Elaboración propia en base a las políticas de cobertura y recomendaciones relevadas. En aquellas celdas donde dice NM es porque la política relevada no hacía mención a la tecnología evaluada o no especifica la indicación para su utilización. En el caso de los listados positivos (#), se coloca "NM*" en color rojo.

Financiamiento

Esta evaluación fue realizada gracias a los aportes de entidades públicas, organizaciones no gubernamentales y empresas de medicina prepaga para el desarrollo de documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Conflicto de interés

Los autores han indicado que no tienen conflicto de interés en relación a los contenidos de este documento.

Informe de Respuesta Rápida

Este modelo de informe constituye una respuesta rápida a una solicitud de información. La búsqueda de información se focaliza principalmente en fuentes secundarias (evaluaciones de tecnologías sanitarias, revisiones sistemáticas y meta-análisis, guías de práctica clínica, políticas de cobertura) y los principales estudios originales. No implica necesariamente una revisión exhaustiva del tema, ni una búsqueda sistemática de estudios primarios, ni la elaboración propia de datos. Esta evaluación fue realizada en base a la mejor evidencia disponible al momento de su elaboración. No reemplaza la responsabilidad individual de los profesionales de la salud en tomar las decisiones apropiadas a la circunstancias del paciente individual, en consulta con el mismo paciente o sus familiares y responsables de su cuidado. Este documento fue realizado a pedido de las instituciones sanitarias de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS.

Proceso de Consulta Pública

Con el objeto de que todos los actores relevantes puedan tener la posibilidad de contribuir, hay diferentes instancias de consulta pública: 1) Primera instancia: equipo IECS publica el inicio de cada documento en la web para que cualquiera envíe información durante nueve días corridos. 2) Segunda instancia: los actores involucrados tienen la posibilidad de realizar comentarios breves que consideren muy relevantes sobre la versión borrador preliminar durante un período de embargo de cinco días hábiles. Estos comentarios pueden ser publicados junto a la versión preliminar en un anexo. 3) Tercera instancia: los documentos se publican en forma preliminar abierta durante 90 días corridos, para que cualquier persona u organización pueda realizar comentarios o aportar información. Además, el equipo IECS identifica para cada tecnología una serie de organizaciones con mayor relación con la tecnología o problema de salud evaluado, a las que invita a participar activamente. Entre estas se encuentran sociedades científicas, sociedades de pacientes y la industria productora de la tecnología. Para este documento se identificaron las siguientes organizaciones relacionadas a la tecnología: Takeda Argentina, Sociedad Argentina de Infectología - SADI Sociedad Argentina de Vacunología y Epidemiología - SAVE. Los aportes recibidos son evaluados y tenidos en cuenta para la elaboración de cada documento. El documento de ETS final es de exclusiva responsabilidad de los autores y del equipo de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, quien incorporará eventuales modificaciones luego del proceso de consulta pública en el caso de considerarlo adecuado. La versión final del documento no implica que los actores invitados hayan realizado aportes o estén de acuerdo con el mismo.

Informe de Respuesta Rápida

Vacuna tetravalente contra el dengue TAK-003 (Qdenga®) en población general

Fecha de realización: Mayo del 2024 / ISSN 1668-2793

- Si Ud. desea contactarnos por sugerencias, correcciones y/o modificaciones, puede comunicarse al Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria a través de los siguientes medios: Tel./Fax: (+54-11) 4777-8767. Mail: info@iecs.org.ar Formulario de contacto web: <http://www.iecs.org.ar/contacto/>
- **IECS** – Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Derechos reservados. Este documento puede ser utilizado libremente sólo con fines académicos. Su reproducción por o para organizaciones comerciales solo puede realizarse con la autorización expresa y por escrito del Instituto.

Anexo I: METODOLOGÍA

La fecha de búsqueda de información fue hasta el 13 de mayo del 2024. Para la búsqueda en Pubmed se utilizó la siguiente estrategia de búsqueda:

Dengue Vaccines[Mesh] OR Dengue Vaccin*[tiab] OR Dengue Immuni*[tiab] OR Dengue Tetravalent*[tiab] OR Dengvaxia[tiab] OR Butantan[tiab] OR Qdenga[tiab] OR TAK-003[tiab].

Figura 1: ■ ■ ■ Diagrama de flujo de los estudios identificados y seleccionados



Las conclusiones de este documento se acompañan de una matriz que categoriza los resultados finales en tres dominios:

1. **Eficacia y seguridad**, basada en la clasificación de GRADE (su sigla del inglés, Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)
2. **Beneficio neto** (resultante del beneficio y los efectos adversos), basado en el sistema de clasificación de IQWiG (del alemán, Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen)
3. **Costo-efectividad e impacto presupuestario**, basado en una clasificación desarrollada por IECS.

Las definiciones utilizadas en cada dominio pueden visualizarse en la Tabla 3.

La ponderación de los tres dominios en una escala de colores fue realizada a través de una metodología de consenso que puede consultarse en <https://www.iecs.org.ar/metodosets2>. La interpretación de cada color se presenta en la siguiente figura:



En ocasiones los documentos pueden no estar acompañados de una recomendación. Esta situación es decisión del grupo de investigación, basándose en características de la tecnología, indicación y/o población destinataria

Otros factores a valorar para la toma de decisión: se hace referencia a otros tópicos no considerados en la matriz que pueden influenciar el proceso de decisión para la incorporación de la nueva tecnología. Estos valores son diferentes entre distintas instituciones. Algunos de los factores que suelen ser identificados como prioritarios para la incorporación de nuevas tecnologías son los siguientes:

- Carga de enfermedad elevada atribuible a la patología para la que se aplica la tecnología
- Equidad
- Intervenciones preventivas
- Requerimientos organizacionales y capacidad para alcanzar a toda la población objetivo
- Aspectos socio culturales
- Población destinataria pediátrica o mujeres embarazadas

En el caso de enfermedades poco frecuentes (prevalencia menor o igual a 1 persona cada 2000) o enfermedades huérfanas (aquellas para las que no existe ningún tratamiento disponible) se incluye para el análisis evidencia observacional -principalmente registros- así como evidencia indirecta. El dominio económico en estos casos considera umbrales de costo-efectividad más elevados.

El color final de la recomendación puede variar un nivel hacia arriba o hacia abajo por consenso del equipo ampliado de investigadores, teniendo en cuenta todos los factores anteriormente mencionados.

Tabla 3. Matriz de Valoración de Resultados. Dimensiones cardinales incorporadas (A, B, C), y definición de cada estrato

A) Calidad de la evidencia	
Alta	Es muy improbable que futuras investigaciones cambien la estimación del efecto
Moderada	Es probable que futuras investigaciones puedan cambiar la estimación del efecto
Baja	Es muy probable que futuras investigaciones cambien la estimación del efecto
Muy baja - Nula	Cualquier estimación del efecto es incierta
<p>La clasificación de la calidad de la evidencia está basada en GRADE (Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. <i>BMJ: British Medical Journal</i>. 2008;336(7650):924-926). La valoración de la calidad de la evidencia se realiza para la estimación central del beneficio neto. Diversos factores son tenidos en cuenta para valorar esta dimensión. En ocasiones, si existe un nivel de incertidumbre importante sobre esta estimación (como intervalo de confianza amplio) o dudas sobre la significancia clínica del beneficio neto, esto podría afectar la estimación de la calidad de la evidencia. A modo de ejemplo, si la estimación central, basada en estudios de alta calidad, muestra un beneficio neto clasificado como “Mayor” pero el IC 95% incluye una estimación del beneficio dentro del rango de “Considerable”, esto podría hacer bajar la Calidad de evidencia de “Alta” a “Moderada”.</p>	
B) Beneficio neto	
Mayor	<ul style="list-style-type: none"> ■ Sobrevida (RR $\leq 0,85$) ó ■ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR $\leq 0,75$)
Considerable	<ul style="list-style-type: none"> ■ Sobrevida (RR $> 0,85$ y $\leq 0,95$) ■ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR $> 0,75$ y $\leq 0,90$) ■ Síntomas no serios (o no severos o complicaciones tardías) y eventos adversos no serios (RR $\leq 0,80$)
Menor	<ul style="list-style-type: none"> ■ Sobrevida (RR $> 0,95$ y < 1) ■ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR $> 0,90$ y < 1) ■ Síntomas no serios (o no severos o complicaciones tardías) y eventos adversos no serios (RR $> 0,80$ y $\leq 0,90$) ■ Otros beneficios relevantes para el paciente o el sistema de salud (ejemplos: facilidad de aplicación, comodidad del tratamiento, duración del tratamiento, menor impacto organizacional, menores días de internación)
Marginal - Nulo - Incierto - Negativo	<ul style="list-style-type: none"> ■ Los beneficios son insignificantes ó no hay beneficio ó el mismo es incierto ó hay perjuicio.
<p>El beneficio neto es la resultante de los beneficios menos los daños atribuibles a la intervención.</p> <p>La clasificación fue realizada por IECS en base a la metodología propuesta por el Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG <i>Methods Resources</i>. IQWiG <i>General Methods</i>. Cologne, Germany. 2015. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0082853/). Estas estimaciones del beneficio son orientativas y son interpretadas en el contexto de otros factores como el beneficio neto medido en términos absolutos, relevancia clínica de los mismos o historia natural de la condición. Por ejemplo, un RR o HR para mortalidad $< 0,85$ pero que implica una diferencia en sobrevida menor a tres meses podría ser interpretado como un beneficio neto “Considerable” o “Menor” en lugar de “Mayor”.</p>	

Tabla 3. Matriz de Valoración de Resultados. Dimensiones cardinales incorporadas (A, B, C), y definición de cada estrato

C) Costo-efectividad e impacto presupuestario	
Favorable	<ul style="list-style-type: none"> ■ Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que es costo-ahorrativo en Argentina ó ■ Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que es costo-efectivo* en Argentina y no representa un alto impacto presupuestario§ ó ■ Cumple simultáneamente las siguientes cuatro condiciones: 1) el costo incremental respecto a su comparador no es elevado¥, 2) la población afectada es pequeña£, 3) la relación entre el tamaño del beneficio neto y el costo sugiere que podría ser costo-efectivo, y 4) no representa un alto impacto presupuestario§.
Incierto	No cumple criterios para Favorable o para No favorable (esto incluye intervenciones costo-efectivas con impacto presupuestario elevado).
No favorable	<ul style="list-style-type: none"> ■ Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que no es costo-efectivo en Argentina ó ■ Si bien no existe evidencia de adecuada calidad sobre su costo-efectividad en Argentina, hay suficientes elementos para pensar que NO sería costo-efectivo (por ejemplo el costo es alto en relación a su comparador y la relación entre el costo de la intervención y el tamaño del beneficio neto es claramente desfavorable –por ejemplo mayor a 3 PIB por año de vida o AVAC (año de vida ajustado por calidad); hay evidencia de que no es costo-efectivo en otros países; o fue explícitamente excluido de la cobertura de otros sistemas de salud por su impacto presupuestario y/o falta de costo-efectividad)

***Costo-efectivo:** se considera que una tecnología es costo-efectiva para Argentina si existen estudios realizados para el país considerados de buena calidad que estimen valores igual o menor a 1 producto bruto interno (PBI) per cápita por año ganado o AVAC (2 PIB en caso de enfermedades poco frecuentes)

§Alto impacto presupuestario: el impacto presupuestario anual esperado de incorporar la nueva tecnología es superior a 15 gastos anuales en salud per cápita cada 100.000 personas (representa un aumento en el gasto en salud superior al 0,015%).

¥Elevado costo incremental respecto a su comparador: superior a un gasto anual per cápita en salud en Argentina, o superior a un 25% del monto anual que se considera como catastrófico para un hogar (según definición OMS, que considera gasto catastrófico a un gasto mayor al 40% de los gastos no básicos de un hogar).

£Población afectada pequeña: hasta 15 casos cada 100.000 habitantes.

Este documento fue realizado en base a la plantilla versión 07/2021. Para más información ver: www.iecs.org.ar/metodosET

Anexo II: EJEMPLO DE POLÍTICA DE COBERTURA

Vacuna tetravalente TAK-003 (Qdenga®) para la población general.

Si su institución quisiera brindar cobertura a esta tecnología, este ejemplo que surge luego de analizar las principales políticas de cobertura identificadas en la confección de este documento, podría servir como insumo para la definición de la misma.



SEXO, GRUPO ETARIO, PATOLOGÍA, SUBTIPO/ESTADIO

Población general entre 4 y 60 años de zonas de alta transmisión de dengue, independientemente de haber tenido o no una infección previa y que **no** cumplan los siguientes criterios:

- Personas que tienen hipersensibilidad a las sustancias activas o a cualquiera de los excipientes de las vacunas, o hipersensibilidad a una dosis previa de Qdenga®.
- Personas embarazadas o que estén dando lactancia materna.
- Personas con inmunodeficiencia congénita o adquirida, incluyendo personas que reciben tratamiento inmunosupresor como quimioterapia o corticoides a altas dosis (por ejemplo, prednisona a dosis de 20 mg/día o 2 mg/kg/día o mayores durante dos o más semanas), personas con infección por virus de inmunodeficiencia humana sintomática o asintomática cuando se acompaña de función inmune alterada.



DOSIS, TIEMPO, CRITERIOS DE MANTENIMIENTO Y DE SUSPENSIÓN

Dos dosis de 0,5 ml cada una de la vacuna tetravalente TAK-003 (Qdenga®) administradas por vía subcutánea en la región del músculo deltoides en los 0 y tres meses. No se debería administrar la segunda dosis si se observa alguna reacción anafiláctica luego de la primera dosis.



REQUISITOS PARA EVALUAR LA COBERTURA

Para la cobertura de la vacuna tetravalente TAK-003 (Qdenga®), el paciente deberá cumplir con los criterios de elegibilidad de la población y no deberá presentar alguna contraindicación para su administración (historia de anafilaxia para algún componente de la vacuna o haber tenido una reacción de anafilaxia a la primera dosis de la vacuna TAK-003, entre otras). De tener un historia de anafilaxia a alguna otra vacuna o tratamiento inyectable se debería contar con una evaluación de riesgo por parte de un profesional de salud.

Referencias

1. Bardach E, Patashnik EM. *A Practical Guide for Policy Analysis: The Eightfold Path to More Effective Problem Solving*. CQ Press; 2019.
2. SADI. Documento sobre vacunas para la prevención del Dengue desarrollado en conjunto por SADI y SLAMVI. Published 2023. Accessed May 27, 2024. <https://www.sadi.org.ar/publicaciones/item/1723-documento-sobre-vacunas-para-la-prevencion-del-dengue-desarrollado-en-conjunto-por-sadi-y-slamvi>
3. WHO. WHO position paper on dengue vaccines, May 2024. Published 2024. Accessed May 23, 2024. <https://www.who.int/publications/i/item/who-wer-9918-203-224>
4. OPS. Informe de situación No 18. Situación epidemiológica del dengue en las Américas - Semana epidemiológica 18, 2024. OPS. Published 2024. Accessed May 27, 2024. <https://www.paho.org/es/documentos/informe-situacion-no-18-situacion-epidemiologica-dengue-americas-semana-epidemiologica>
5. Ministerio de salud. *Boletín Epidemiológico Nacional*. Ministerio de Salud - Republica de Argentina; 2024. <https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/2024/04/ben-705-se-20.pdf>
6. Tarragona S, Monteverde M, Marchioni S, Caporale J, Pereiro AC, Palacios JM. Dengue en la Argentina: un análisis económico del impacto de la epidemia de 2009. *Salud Colect*. 2009;8(2):151-162.
7. Ministerio de salud. *Enfermedades Infecciosas: Dengue*. Ministerio de Salud - Argentina; 2015. <https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2018-10/0000000062cnt-guia-dengue-2016.pdf>
8. Thomas SJ, Rothman AL, Srikiatkachorn A, Kalayanaroj S. Dengue virus infection: Prevention and treatment. UpToDate. Published 2024. Accessed May 27, 2024. <https://www.uptodate.com/contents/dengue-virus-infection-prevention-and-treatment>
9. Kallás Esper G., Cintra Monica A.T., Moreira José A., et al. Live, Attenuated, Tetravalent Butantan–Dengue Vaccine in Children and Adults. *N Engl J Med*. 2024;390(5):397-408.
10. Qdenga. EMA. Published 2022. Accessed May 23, 2024. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/qdenga>
11. Takeda's QDENGAV (Dengue Tetravalent Vaccine [Live, Attenuated]) Approved in Indonesia for Use Regardless of Prior Dengue Exposure. Accessed May 23, 2024. <https://www.takeda.com/newsroom/newsreleases/2022/takedas-qdenga-dengue-tetravalent-vaccine-live-attenuated-approved-in-indonesia-for-use-regardless-of-prior-dengue-exposure/>
12. Takeda UK Ltd. Takeda UK Ltd. announces MHRA approval for dengue virus vaccine candidate QdengaV. PR Newswire. Published February 6, 2023. Accessed May 23, 2024. <https://www.prnewswire.co.uk/news-releases/takeda-uk-ltd-announces-mhra-approval-for-dengue-virus-vaccine-candidate-qdenga-301739438.html>

13. Anvisa aprova nova vacina contra a dengue. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Published March 2, 2023. Accessed May 23, 2024. <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2023/anvisa-aprova-nova-vacina-para-a-dengue>
14. Dengue vaccine for foreigners/travelers in Thailand: Should I get it? ** UPDATE 2023. Accessed May 23, 2024. <https://www.thaitravelclinic.com/blog/vaccineinfo/dengue-vaccine-for-foreigners-travelers-in-thailand-should-i-get-it-update-2023.html>
15. La ANMAT aprobó el uso de la vacuna del laboratorio Takeda contra el dengue. Argentina.gov.ar. Published April 26, 2023. Accessed May 23, 2024. <https://www.argentina.gov.ar/noticias/la-anmat-aprobo-el-uso-de-la-vacuna-del-laboratorio-takeda-contra-el-dengue>
16. Czubaj F. Dengue: el Gobierno nacional incorporará la vacunación focalizada. LA NACION. Published May 9, 2024. Accessed May 23, 2024. <https://www.lanacion.com.ar/sociedad/dengue-el-gobierno-nacional-incorporara-la-vacunacion-contra-el-dengue-nid09052024/>
17. Tricou V, Yu D, Reynales H, et al. Long-term efficacy and safety of a tetravalent dengue vaccine (TAK-003): 4.5-year results from a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Glob Health*. 2024;12(2):e257-e270.
18. 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*. 2023;76(3):e1350-e1359.
19. CONITEC. *Vacina TAK-003 Tetravalente Para a Prevenção de Infecção Pelo Vírus Da Dengue / Quadrivalent TAK-003 Vaccine for the Prevention of Dengue Virus Infection*. CONITEC; 2023. <https://pesquisa.bvsalud.org/brisa/resource/es/biblio-1538402>
20. INS. *Eficacia Y Seguridad de La Vacuna Contra El Dengue TAK-003 (Qdenga®) Nota Técnica*. INS; 2023. https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/4614229/NT_003_vacuna_dengue.pdf
21. QDENGGA PRECIO. Accessed May 23, 2024. <https://www.alfabeta.net/precio/qdenga.html>
22. Banco Central de la República Argentina. Accessed September 5, 2023. <https://www.bcra.gob.ar/>
23. OPS. *XI Reunión Especial Del Grupo Técnico Asesor de La OPS Sobre Enfermedades Prevenibles Por Vacunación*. OPS; 2023. Accessed 2023. https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/59512/OPSCIM240005_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y
24. Sociedad Argentina de Pediatría. *Consenso Dengue*. Sociedad Argentina de Pediatría; 2023. https://www.sap.org.ar/uploads/consensos/consensos_dengue-126.pdf
25. Ministerio de salud. *DENGUE Presentación de Situación Epidemiológica: Acciones Y Planificación*. Ministerio de salud; 2024. <https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/plan-de-abordaje-integral-dengue-2024-2>

025.pdf

26. IQWiG. *Des Gemeinsamen Bundesausschusses über Eine Änderung Der Schutzimpfungs-Richtlinie: Umsetzung „STIKO-Empfehlung Dengue-Impfung“*. IQWiG; 2024. Accessed May 27, 2024.
https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6416/2024-01-18_SI-RL_Umsetzung_STIKO-Empfehlung-Dengue_BAnz.pdf
27. News Record Page - TRAVAX. Accessed May 27, 2024.
<https://www.travax.nhs.uk/news/news-record-page?newsid=24635>
28. Ministerio de salud. *Vacunación Contra El Dengue: Proceso de Análisis Para La Implementación Como Estrategia Integrada de Salud Pública*. Ministerio de salud; 2024.
https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/2024/03/conain_presentacion_07-03-2024.pdf
29. elDiarioAR. Vacuna contra el dengue: algunas obras sociales y prepagas reconocen descuentos que van desde el 40% hasta el 100%. elDiarioAR.com. Accessed May 27, 2024.
https://www.eldiarioar.com/sociedad/vacuna-dengue-obras-sociales-prepagas-reconocen-descuentos-40-100_1_11261054.html
30. Programa Médico Obligatorio (P.M.O.); Superintendencia de Servicios de Salud; Ministerio de Salud ; Mar 14, 2019. Accessed November 9, 2023.
<https://www.argentina.gob.ar/sss salud/programa-medico-obligatorio>
31. Superintendencia de Servicios de Salud - Sistema Único de Reintegro (S.U.R.) - Resolución 465/2021. Accessed November 14, 2023.
<https://www.boletinoficial.gob.ar/detalleAviso/primera/241408/20210303>
32. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - CONITEC. Accessed November 15, 2023. <https://www.gov.br/conitec/pt-br>
33. Agência Nacional de Saúde Suplementar. Accessed November 15, 2023.
<https://www.gov.br/ans/pt-br>
34. Garantías Explícitas en Salud (GES). Accessed November 14, 2023.
<http://www.supersalud.gob.cl/difusion/665/w3-propertyvalue-1962.html>
35. de Colombia M de S y. PS. Plan de Beneficios en Salud (PBS). Accessed November 14, 2023.
<https://www.minsalud.gov.co/salud/POS/Paginas/plan-obligatorio-de-salud-pos.aspx>
36. Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos - Consejo de Salubridad General . México. Accessed November 14, 2023.
<http://www.csg.gob.mx/contenidos/priorizacion/cuadro-basico/med/catalogos.html>
37. Fondo Nacional de Recursos - Uruguay. Accessed November 15, 2023.
<http://www.fnr.gub.uy/>
38. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. [A21-89] Nivolumab (Malignes Pleuramesotheliom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Published 2021. Accessed

- December 18, 2023. <https://www.iqwig.de/projekte/a21-89.html>
39. Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). Published March 7, 1994. Accessed November 2023. <https://www.pbs.gov.au/browse/medicine-listing>
 40. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Accessed November 15, 2023. <https://www.cadth.ca/>
 41. Haute Autorité de Santé; Rechercher une recommandation, un avis. Published 2022. Accessed November 15, 2023. https://www.has-sante.fr/jcms/fc_2875208/fr/rechercher-une-recommandation-un-avis
 42. Centers for Medicare & Medicaid Services (CMS); Coverage database. Accessed November 14, 2025. <https://www.cms.gov/medicare-coverage-database/search.aspx>
 43. Aetna - Health insurance plans. Aetna. Published 2023. Accessed November 15, 2023. <https://www.aetna.com/>
 44. Anthem - Drug List Selection. Accessed November 15, 2022. <https://www.anthem.com/ms/pharmacyinformation/home.html>
 45. Cigna national formulary policies A-Z index. Accessed October 21, 2022. https://static.cigna.com/assets/chcp/resourceLibrary/coveragePolicies/cnf_a-z.html
 46. National Institute for Health and Clinical Excellence. *Overview | Nivolumab with Ipilimumab for Untreated Unresectable Malignant Pleural Mesothelioma | Guidance | NICE*. National Institute for Health and Clinical Excellence; 2022. Accessed December 18, 2023. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta818>