



Abrysvo® en la prevención de la infección por virus sincicial respiratorio

Informe de Evaluación de Tecnología Sanitaria

IRETS 2024-012



Inmunización con vacuna Abrysvo para la prevención de la infección por virus sincicial respiratorio (IRETS 2024-012)

Cómo leer este informe

El presente documento consta de tres partes:

- El **Informe de Evaluación (IE 2024-013)**, realizado por el Consejo Técnico.
- **Informe rápido de Síntesis de la Evidencia (IR 2024-012)**, realizado por el Departamento de Documentación y Análisis.
- **Informe de Revisión de Evaluaciones Económicas (IREE 2024-013)**, realizado por el Departamento de Investigación Clínica y Económica.

Alcance

El alcance de este informe es evaluar e informar de acuerdo con la evidencia relevada sobre la eficacia, seguridad y aspectos económicos de abrysvo para la prevención de la infección por virus sincicial respiratorio. No tiene como objetivo emitir juicios al respecto de la conveniencia de su implementación, uso o incorporación al sistema de salud.

Para citar este informe:

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Uruguay (AETSU). Abrysvo para la prevención de la infección por virus sincicial respiratorio (IRETS 2024-012). Montevideo, Uruguay; 2024.

Fecha: julio, 2024

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Uruguay (AETSU)

Teléfono: (+598) 24015641

José Enrique Rodó 1840 - Montevideo, Uruguay

info@aetsu.org.uy

www.aetsu.org.uy



Grupo de trabajo

El grupo de trabajo responsable de elaborar el siguiente informe estuvo integrado por miembros de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Uruguay (AETSU).

Consejo Técnico AETSU

Dra. Alejandra Croci

Dra. Magdalena Irisarri

Dr. Javier Pintos

Departamento de Documentación y Análisis

Analistas: Br. Sofía Casal, Br. Daline Monteiro y Lic. Florencia Alcoba

Coordinadora: Dra. Eliana Estela

Departamento de Investigación Clínica y Económica

Analistas: Br. Sofía Ferraro, Br. Joaquín López

Gerencia Técnica

Dr. Santiago Torales

Declaración de conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.



Glosario de abreviaturas

AETSU	Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Uruguay
AIP	análisis de impacto presupuestal
AM	amplio margen
ARM	asistencia respiratoria mecánica
ASD	análisis de sensibilidad determinístico
ASP	análisis de sensibilidad probabilístico
ASU	análisis de sensibilidad univariado
AVAC	años de vida ajustados por calidad
BM	bajo margen
BRISA	Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas
C	control
CAD	dólar canadiense
CDA-AMC	Canada's Drug Agency
CEA Registry	Cost-Effectiveness Analysis Registry
CONITEC	Comisión Nacional para la Incorporación de Tecnologías en el Sistema Único de Salud de Brasil
CRD	National Institute for Health Research Centre for Reviews and Dissemination
D	dominio
DAP	disposición a pagar
EA	evento adverso
ECA	ensayo clínico aleatorizado
EE	evaluaciones económicas
EE. UU.	Estados Unidos
EPOC	enfermedad pulmonar obstructiva crónica
ETS	Evaluación de Tecnología Sanitaria
EUR	Euro
FNR	Fondo Nacional de Recursos
FTM	Formulario Terapéutico de Medicamentos
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations
HAS	Haute Autorité de Santé



HR	<i>hazard ratio</i>
I	intervención
IC95%	intervalo de confianza al 95%
ICER	Institute for Clinical & Economic Review de Estados Unidos
IECS	Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria de Argentina
INAHTA	International Network of Agencies for Health Technology Assessment database
IQWiG	Institute for Quality and Efficiency in Health Care (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen), Alemania
IRAG	infecciones respiratorias agudas graves
IRB	Infección respiratoria baja
IREE	Informe de revisiones de evaluaciones económicas
IT	índice de transferibilidad
IT1	índice de transferibilidad objetivo
IT2	índice de transferibilidad subjetivo
JPY	Yen japonés
LTCHs	hogares de cuidados a largo plazo (<i>long-term care hospitals</i> - LTCHs)
mAB	anticuerpos monoclonales (monoclonal antibodies)
MSP	Ministerio de Salud Pública
NHS	National Health System
NHS CRD	NHS Centre for Reviews and Dissemination
NICE	National Institute for Health and Care Excellence, Reino Unido
P	personas
PBI	producto bruto interno
PBS	Pharmaceutical Benefits Scheme, Australia
PPD	precio por dosis
RCEI	razón costo efectividad incremental
RedETS	Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias Prestaciones del Sistema Nacional de Salud
RN	recién nacido
RR	riesgo relativo
RSV	<i>respiratory syncytial virus</i>
SE	semana epidemiológica
SNS	Sistema Nacional de Salud
SoF	<i>Summary of Findings</i>



UCI unidad de cuidados intensivos
USD Dólar estadounidense
VSR virus sincial respiratorio





ÍNDICE

RESUMEN	8
1. INTRODUCCIÓN	12
2. TECNOLOGÍA SANITARIA EVALUADA.....	13
3. OBJETIVO	13
4. METODOLOGÍA.....	13
5. RESULTADOS.....	16
6. COBERTURA DE LA TECNOLOGÍA EN URUGUAY.....	19
7. EVIDENCIA ECONÓMICA Y DE COBERTURA INTERNACIONAL.....	19
8. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES.....	23
REFERENCIAS.....	25
RESUMEN	28
1. INTRODUCCIÓN	29
2. TECNOLOGÍA SANITARIA	30
3. OBJETIVO	31
4. METODOLOGÍA.....	32
5. RESULTADOS	33
6. EVIDENCIA ACTUAL	46
REFERENCIAS.....	47
RESUMEN	50
1. INTRODUCCIÓN	52
2. TECNOLOGÍA SANITARIA	53
3. OBJETIVO	54
4. METODOLOGÍA.....	55
5. RESULTADOS	57
6. CONCLUSIONES	67
REFERENCIAS.....	68



RESUMEN

Introducción

El virus sincicial respiratorio (VSR) es un virus que se transmite por contacto directo con secreciones respiratorias de una persona infectada o por el contacto con superficies o fómites contaminados y la inhalación de aerosoles. Aunque el VSR se reconoce comúnmente como una causa significativa de morbimortalidad en la población pediátrica, su impacto en adultos está menos caracterizado. La mayoría de los adultos con VSR experimentan infecciones leves del tracto respiratorio superior, sin embargo, en algunos casos se pueden manifestar infecciones graves del tracto respiratorio inferior. No existe un tratamiento específico para este virus, sino que el mismo se centra en el control de la sintomatología y de las descompensaciones que puedan generarse.

Objetivo

Evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad, aspectos económicos y cobertura en Uruguay de la inmunización con la vacuna Abrysvo® en embarazadas para la prevención de la infección por virus sincicial respiratorio en recién nacidos y niños hasta un año, y la vacunación en adultos de 60 años y más para evitar complicaciones respiratorias severas.

Metodología

Se efectuó la revisión y el análisis del Informe Rápido de Síntesis de Evidencia (IR 2024-012) realizado por el Departamento de Documentación y Análisis, y los aspectos económicos considerados se encuentran en el Informe de Revisión de Evaluaciones Económicas (IREE 2024-013), ambos forman parte del proceso de revisión de evidencias de AETSU. Se extrajeron los datos de eficacia, seguridad, y aspectos económicos que se consideraron de importancia para la elaboración del informe. Se analizó la calidad de la evidencia para cada uno de los desenlaces siguiendo la metodología GRADE.

Resultados

La eficacia y seguridad de la vacuna fue valorada en dos estudios pivotaes: Kampmann 2023 en mujeres embarazadas y en Walsh 2023 en adultos de 60 años o más.

Eficacia y seguridad

En las mujeres embarazadas la eficacia de la vacuna fue evaluada en el estudio MATISSE. Para el desenlace de enfermedad severa del tracto respiratorio inferior asociado al VSR con asistencia médica a los 90 días, la reducción del riesgo absoluto entre el grupo intervención y el grupo control a los 90 días fue de 0,8% (IC95%: 0,4 a 1,1), a los 120 días de 1% (IC95%: 0,5 a 1,4), a los 150 días de 1,1% (IC95%: 0,6 a 1,6) y a los 180 días de 1,2% (IC95%: 0,7 a 1,7). Para enfermedad del tracto respiratorio inferior asociado a VSR con asistencia médica a los 90 días la reducción del riesgo absoluto entre el grupo intervención y el grupo control a los 90 días fue de 0,9% (IC95%: 0,4 a 1,4), a los 120 días



de 1,3% (IC95%: 0,8 a 1,9), a los 150 días de 1,5% (IC95%: 0,8 a 2,1) y a los 180 días de 1,7% (IC95%: 1 a 2,5). Finalmente, para hospitalización asociada al VSR a los 90 días la reducción del riesgo absoluto entre el grupo intervención y el grupo control fue de 0,6% (IC95%: 0,2 a 1,0).

En adultos de 60 años o más la eficacia de la vacuna fue de 66,7% (IC96,66%: 28,8 a 85,8) para prevenir la enfermedad del tracto respiratorio bajo asociada al VSR con al menos 2 síntomas, y de 85,7% (IC96,66%: 32 a 98,7) con al menos 3 síntomas.

La evaluación de la seguridad realizada en ambos estudios y poblaciones mostró que la ocurrencia de eventos adversos fue similar en los que recibieron la vacuna comparada con los que recibieron placebo.

Evidencia económica

Se encontraron tres publicaciones que cumplían con los requisitos previamente explicitados, basados en la evidencia clínica existente, con adecuada calidad de elaboración y una estimación de la transferibilidad alta, y mostrando en todos ellos que las estrategias de vacunación se encuentran por debajo de los umbrales de costo efectividad utilizados.

Discusión y Conclusiones

En relación con la eficacia de la vacuna en mujeres embarazadas y su posterior efecto en la protección pasiva de los recién nacidos y niños, la evidencia disponible proviene de un único estudio (MATISSE) el cual brinda resultados de un análisis intermedio. Los desenlaces de eficacia primarios informados en el estudio fueron considerados con una importancia crítica. Con un nivel de certeza moderado para los tres desenlaces, es probable que la intervención: a) reduzca la enfermedad severa del tracto respiratorio inferior asociado al VSR con asistencia médica de los recién nacidos y niños en un 81,8% a los 90 días, en un 73,9% a los 120 días, en un 70,9% a los 150 días y en un 69,4% a los 180 días; b) que reduzca la enfermedad del tracto respiratorio inferior asociado a VSR con asistencia médica en un 57,1% a los 90 días, en un 56,8% a los 120 días, en un 52,5% a los 150 días y en un 51,3% a los 180 días; y c) que reduzca las hospitalizaciones asociadas al VSR en un 67,7% a los 90 días y en un 56,8% a los 180 días.

En relación con la eficacia de la vacuna en adultos de 60 años o más, la evidencia surge de un único estudio el cual fue evaluado como de buena calidad, aunque los desenlaces se consideran no relevantes. Con un bajo nivel de certeza de la evidencia, la vacunación podría reducir la enfermedad del tracto respiratorio bajo asociada al VSR con al menos 2 síntomas en un 66,7% y en un 85,7% con al menos 3 síntomas.

Los aspectos de seguridad de la vacuna fueron valorados en las dos poblaciones (embarazadas y adultos de 60 años y más). No se encontraron eventos adversos que se presentaran de manera más frecuente en el grupo que recibió el tratamiento.



La evidencia económica encontrada (de adecuada calidad y una estimación de la transferibilidad alta) muestra a la intervención como costo efectiva.





PUNTOS RELEVANTES PARA LA TOMA DE DECISIONES

- **Mujeres embarazadas:** se comparó el uso de Abrysvo® en mujeres embarazadas vs. placebo para evaluar el efecto en el recién nacido y niño en relación con la infección por VSR.
- Es probable que la intervención reduzca la **enfermedad severa del tracto respiratorio inferior asociado al VSR con asistencia médica a los 90 días** (desenlace crítico) en un 81,8% a los 90 días, en un 73,9% a los 120 días, en un 70,9% a los 150 días y en un 69,4% a los 180 días (moderada certeza de la evidencia).
- Es probable que la intervención reduzca la **enfermedad del tracto respiratorio inferior asociado a VSR con asistencia médica a los 90 días** (desenlace crítico) en un 57,1% a los 90 días, en un 56,8% a los 120 días, en un 52,5% a los 150 días y en un 51,3% a los 180 días (moderada certeza de la evidencia).
- Es probable que la intervención reduzca la **hospitalización asociada al VSR a los 90 y 180 días** (desenlaces críticos) en 67,7% y un 56,8% (moderada certeza de la evidencia).
- **Adultos de 60 años y más:** la eficacia de la vacuna fue de 66,7% (IC96,66%: 28,8 a 85,8) para prevenir la **enfermedad del tracto respiratorio bajo asociada al VSR con al menos 2 síntomas** y de 85,7% (IC96,66%: 32 a 98,7) para prevenir la **enfermedad del tracto respiratorio bajo asociada al VSR con al menos 3 síntomas**. Ambos desenlaces se consideraron no importantes y subrogados, con IC amplios (baja certeza de la evidencia).
- No se informaron datos sobre calidad de vida en los estudios evaluados. Los aspectos de seguridad de la vacuna fueron valorados en las dos poblaciones, sin encontrarse diferencias entre los grupos de intervención y control.
- Respecto a la **evidencia económica** encontrada, los estudios encontrados relacionados al uso de Abrysvo® muestran a la intervención como una estrategia costo efectiva o dominantes para ambas poblaciones.
- En cuanto a su cobertura, únicamente Francia presenta información con relación al uso de Abrysvo® en la prevención del VSR como estrategia de inmunización en mujeres embarazadas y recientemente para adultos mayores de 60 años recomienda la vacunación estacional en personas de 75 años o más, y en aquellas de 65 años o más con patologías respiratorias crónicas (como EPOC) o cardíacas (como insuficiencia cardíaca).



1. INTRODUCCIÓN

El virus sincicial respiratorio (VSR) es un virus que se transmite por contacto directo con secreciones respiratorias de una persona infectada o por el contacto con superficies o fómites contaminados y la inhalación de aerosoles. Aunque el VSR se reconoce comúnmente como una causa significativa de morbilidad en la población pediátrica (principalmente lactantes), su impacto en adultos está menos caracterizado. La mayoría de los adultos con VSR experimentan infecciones leves del tracto respiratorio superior: sin embargo, en algunos casos se pueden manifestar infecciones graves del tracto respiratorio inferior. Esto ocurre en mayor frecuencia en adultos mayores, pacientes inmunocomprometidos y aquellos con comorbilidades como las cardíacas o pulmonares. No existe un tratamiento específico para este virus, sino que el mismo se centra en el control de la sintomatología y descompensaciones que puedan generar en el caso de pacientes comórbidos (1,2).

Los datos epidemiológicos sobre la infección por VSR en la población adulta son escasos. Se estima que entre 60.000 y 160.000 adultos mayores en Estados Unidos son hospitalizados y entre 6.000 y 10.000 mueren debido a la infección por VSR. La incidencia anual de hospitalización asociada al VSR varía de 44,2 a 58,9 por cada 100.000 adultos, con tasas de hasta 136,9 a 255,6 por cada 100.000 en adultos de ≥ 65 años. La incidencia de hospitalización asociada al VSR aumenta con la edad, siendo las tasas más elevadas en mayores de ≥ 75 años. También son más elevadas en pacientes con comorbilidades como las ya mencionadas (1,2).

En Uruguay, el comportamiento de las enfermedades respiratorias refleja una tendencia similar a la observada en otros países de la región al momento actual. Según la vigilancia centinela recabada por el Área de Vigilancia en Salud-DEVISA, la incidencia de infecciones respiratorias agudas graves en personas de 15 años y más en 2024 comenzó con niveles bajos en las primeras semanas, incrementándose considerablemente desde la semana epidemiológica (SE) 18, alcanzando su punto máximo en la SE 21 con una tasa de 10,93 casos por cada 100.000 habitantes. Sin embargo, en el último mes se produjo una reducción en los casos reportados, con una tasa de incidencia de 2,60/100.000 habitantes en la SE 26. Durante este periodo, los virus predominantes de influenza han sido el tipo A(H3N2) y A(H1N1)pdm09. Además, se ha observado un ligero incremento en la actividad del VRS, aunque en niveles inferiores comparado con años anteriores. Por otro lado, la actividad del SARS-CoV-2 ha continuado disminuyendo, manteniéndose en niveles bajos (3).

A nivel internacional se está evaluando la incorporación de la vacunación para el VSR en adultos mayores con riesgo de infección moderada-grave, los cuales comprenden: pacientes con asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y enfermedad cardiovascular, principalmente insuficiencia cardíaca; así como adultos mayores institucionalizados y ancianos frágiles (1).



Por otra parte, teniendo en cuenta el gran impacto que genera la infección por VSR en lactantes y las consecuentes repercusiones en los sistemas de salud, en Uruguay, una de las estrategias comprende la vacunación con palivizumab en niños con determinados criterios de cobertura definidos y financiados por el Fondo Nacional de Recursos (FNR) (4). Además, a nivel internacional se está incorporando la vacunación materna en el tercer trimestre de gestación como una estrategia de inmunización vertical (materno-fetal) contra el VSR, generando de esta manera una protección para los lactantes de hasta 6 meses (5).

2. TECNOLOGÍA SANITARIA EVALUADA

Abrysvo® con código ATC J07BX05, es una vacuna bivalente recombinante contra el VSR. Presenta dos mecanismos de acción, uno a partir de inmunización activa estimulando la respuesta inmune dirigida al antígeno prefusión F del VSR; el otro mecanismo comprende la inmunización pasiva al feto, los anticuerpos generados en personas vacunadas durante el embarazo se transfieren al feto a través de la placenta, ofreciendo protección a los lactantes menores de 6 meses contra la enfermedad del tracto respiratorio inferior y sus formas graves causadas por el VSR. Se comercializa en una presentación que incluye el polvo con el principio activo para reconstituir y una jeringa con su disolvente, una vez reconstituido se administra por vía intramuscular. Esta vacuna se administra en dosis única de 0,5 ml (60 µg de antígeno de prefusión F estabilizado del virus sincicial respiratorio del subgrupo A y 60 µg de antígeno de prefusión F estabilizado del virus sincicial respiratorio del subgrupo B) (6,7).

3. OBJETIVO

Evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad, aspectos económicos y cobertura en Uruguay de la inmunización con la vacuna Abrysvo® en embarazadas para la prevención de la infección por virus sincicial respiratorio en recién nacidos y niños hasta un año, y la vacunación en adultos de 60 años y más para evitar complicaciones respiratorias severas.

4. METODOLOGÍA

La búsqueda bibliográfica del presente informe fue realizada y detallada en el documento de Informe Rápido de síntesis de evidencia IR 2024-012 y los aspectos económicos considerados se encuentran en el documento IREE 2024-013 que forman parte del proceso de revisión de evidencias de AETSU.

Se utilizó la herramienta *risk-of-bias tool for randomized trials* (RoB 2) para la evaluación del riesgo de sesgo de los ECAs encontrados y se resumieron los resultados en una tabla (8).



Se extrajeron los datos de eficacia, seguridad, y aspectos económicos que se consideraron de importancia para la elaboración del informe. También se utilizaron las publicaciones originales para extraer datos adicionales de relevancia a ser incluidos. Se complementó con una búsqueda de guías de práctica clínicas o pautas de tratamiento elaboradas por grupos reconocidos a nivel internacional, así como también elaboradas en nuestro país. En caso de corresponder se realizó una búsqueda de evidencia de comparaciones indirectas.

Se analizó la calidad de la evidencia de acuerdo con la metodología *Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations* (GRADE) la cual representa la medida en que las estimaciones de los efectos de las intervenciones son suficientemente adecuadas para apoyar una recomendación particular. Se clasifica en 4 niveles:

- 1) **Alta certeza:** Estamos relativamente seguros de que el efecto real de la intervención se encuentra cerca de nuestra estimación.
- 2) **Moderada certeza:** El efecto real de la intervención probablemente se encuentra cerca de nuestra estimación, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente.
- 3) **Baja certeza:** El efecto real de la intervención puede ser sustancialmente diferente de nuestra estimación.
- 4) **Muy baja certeza:** Es probable que el efecto real de la intervención sea sustancialmente diferente de nuestra estimación.

Cuando los resultados los permitían se elaboró la tabla *Summary of Findings* (SoF) utilizando la herramienta GRADEpro (9,10).

En los casos en que fuera necesario y/o posible se realizó metaanálisis de datos con RevMan Web Version 7.10.1. En todos los metaanálisis se realizó una valoración de la heterogeneidad a través del valor de la prueba de I^2 para cada desenlace y fue informada según lo establece el Manual Cochrane de Revisiones sistemáticas de intervenciones, en su capítulo 9 (11).

Las conclusiones fueron redactadas acorde a lo recomendado por el documento “Redacción de los resultados con la terminología de GRADE” de Cochrane Iberoamérica (12).

Pregunta PICO

Las preguntas PICO planteadas para este informe fueron en parte extraída del IR 2024-012 a la cual se le hicieron algunas modificaciones que son propios del presente informe:

1) Embarazadas como prevención vertical de VRS en niños < 1 año

P – embarazadas a partir de la semana 24

I – inmunización con vacuna Abrysvo®



C – Placebo, estrategias de inmunización conjuntas (otra vacuna, anticuerpos en el bebé, otra vacuna+ anticuerpos en el bebé)

O – Resultados:

- Eficacia: consultas externas ambulatorias evitadas en recién nacidos (RN) y niños hasta 1 año, hospitalizaciones por infección respiratoria baja (IRB) a VSR evitadas en RN y niños hasta 1 año, ingresos en unidad de cuidados intensivos (UCI) por IRB asociada a VSR evitados en RN y niños hasta 1 año, días o uso de asistencia respiratoria mecánica (ARM) por IRB asociada a VSR evitados en RN y niños hasta 1 año, muertes potenciales por IRB asociada a VSR evitadas en RN y niños hasta 1 año.
- Seguridad: eventos adversos (generales, relacionados a vía de administración, estados hipertensivos de embarazo, parto prematuro, restricción del crecimiento intrauterino, óbito, muerte materna).

2) Adultos mayores como prevención de complicaciones respiratorias

P – Adultos de 60 años o más con/sin comorbilidades

I – inmunización con vacuna Abrysvo®

C – No intervención/ Otras vacunas disponibles

O - Resultados:

- Eficacia: Hospitalizaciones por IRB a VSR, ingresos UCI por infección respiratoria baja asociada a VSR, número de consultas por infección respiratoria.
- Seguridad: eventos adversos graves y eventos adversos serios.

Cobertura en el país

Para saber si el medicamento se encuentra registrado ante el Ministerio de Salud Pública (MSP) y si se encuentra incluido en el Formulario Terapéutico de Medicamentos (FTM) se realizó una búsqueda en el sitio web www.msp.gub.uy en el sector “consulta de medicamentos”: en el buscador se introdujo el nombre comercial (en este caso “Abrysvo”).

En los casos que el medicamento se encuentre incluido en el FTM, se buscó si dicha cobertura se encuentra financiada por el Fondo Nacional de Recursos (FNR) en su página web ww.fnr.gub.uy. En el sector de prestaciones/medicamentos se buscó si se encontraba en la normativa de cobertura el nombre del principio activo y su indicación para la patología.

Consulta en otras Agencias de ETS y políticas de cobertura

Se realizó una búsqueda de informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ETS) efectuadas por otras Agencias, y se revisó la existencia y alcance de las políticas de



cobertura para esta tecnología en Latinoamérica y sistemas de salud de referencia a nivel mundial.

Evidencia económica

Se realizó una revisión de la evidencia internacional sobre evaluaciones económicas (que se presenta en detalle en el informe IREE 2024-015) cuyo objetivo fue evaluar la calidad y transferibilidad de los estudios que correspondían a la pregunta PICO. Para los estudios económicos publicados se evaluó la calidad y transferibilidad de la evidencia a partir de la adaptación de herramientas específicas validadas. Asimismo, se realizó una búsqueda de evaluaciones económicas realizadas por Agencias de ETS de referencia internacional.

5. RESULTADOS

Se identificaron 3 estudios que podían responder la pregunta planteada en el informe. Dos de ellos correspondieron a la población de mujeres embarazadas y el otro evaluó la vacuna en adultos de 60 años o más (13,14,15). La eficacia y seguridad de la vacuna fue valorada en dos estudios pivotaes: Kampmann 2023 en mujeres embarazadas y en Walsh 2023 en adultos de 60 años o más (13,15). El otro estudio encontrado se trata de un estudio fase IIb donde se valora únicamente la seguridad, en un número reducido de pacientes, y dado que los resultados no difieren de los informados en el estudio pivotal no se realiza el análisis individualizado en este informe (14).

Resultados de eficacia

Mujeres embarazadas (13)

La eficacia de la vacuna fue evaluada en el estudio MATISSE fase III multicéntrico, de superioridad, que evaluó la inmunización con Abrysvo® comparado con placebo en mujeres embarazadas (entre 24 y 36 semanas de gestación). La aleatorización fue 1:1, incluyendo 3682 participantes en el grupo intervención y 3676 participantes en el grupo control, a su vez se evaluaron 3570 y 3558 recién nacidos respectivamente.

Se evaluó al ECA como de buena calidad, considerándose el riesgo de sesgo como no relevante.

Los desenlaces de eficacia principales considerados en el estudio fueron enfermedad severa del tracto respiratorio inferior asociada al VSR con asistencia médica (valorado a los 90, 120, 150, y 180 días luego del nacimiento) y enfermedad del tracto respiratorio inferior asociada al VSR con asistencia médica (valorado a los 90, 120, 150, y 180 días luego del nacimiento). El desenlace secundario de interés fue hospitalización asociada al VSR (valorado a los 90 y 180 días luego del nacimiento).

El estudio consideró que un límite inferior del intervalo de confianza (IC) para la eficacia de la vacuna (IC de 99,5% a los 90 días y un IC de 97,58% en los intervalos posteriores)



superior a 20% cumplía con el criterio de éxito para la eficacia de la vacuna con respecto a los desenlaces principales.

La eficacia de la vacuna para **enfermedad severa del tracto respiratorio inferior asociado al VSR con asistencia médica** a los 90 días fue de 81,8% (IC99,5%: 40,67 a 96,3), a los 120 días fue de 73,9% (IC97,58%: 45,6 a 88,8), a los 150 días fue de 70,9% (IC97,58%: 44,5 a 85,9) y a los 180 días fue de 69,4% (IC97,58%: 44,3 a 84,1).

La reducción del riesgo absoluto entre el grupo intervención y el grupo control a los 90 días fue de 0,8% (IC95%: 0,4 a 1,1), a los 120 días de 1% (IC95%: 0,5 a 1,4), a los 150 días de 1,1% (IC95%: 0,6 a 1,6) y a los 180 días de 1,2% (IC95%: 0,7 a 1,7).

- Cuando se aplicó la metodología GRADE para este desenlace se consideró como crítico: se restó un punto a la certeza de la evidencia debido a imprecisión (intervalos de confianza amplios), por lo que la certeza de la evidencia para este desenlace fue moderada ⊕⊕⊕○.

La eficacia de la vacuna para **enfermedad del tracto respiratorio inferior asociado a VSR con asistencia médica** a los 90 días fue de 57,1% (IC99,5%: 14,7 a 79,8), a los 120 días fue de 56,8% (IC97,58%: 31,2 a 73,5), a los 150 días de 52,5% (IC97,58%: 28,7 a 68,9) y a los 180 días de 51,3% (IC97,58: 29,4 a 66,8).

La reducción del riesgo absoluto entre el grupo intervención y el grupo control a los 90 días fue de 0,9% (IC95%: 0,4 a 1,4), a los 120 días de 1,3% (IC95%: 0,8 a 1,9), a los 150 días de 1,5% (IC95%: 0,8 a 2,1) y a los 180 días de 1,7% (IC95%: 1 a 2,5).

- Cuando se aplicó la metodología GRADE para este desenlace se consideró como crítico: se restó un punto a la certeza de la evidencia debido a imprecisión (intervalos de confianza amplios), por lo que la certeza de la evidencia para este desenlace fue moderada ⊕⊕⊕○.

La eficacia de la vacuna para **hospitalización asociada al VSR** a los 90 días fue de 67,7% (IC99,17%: 15,9 a 89,5) y a los 180 días fue de 56,8% (IC99,17%: 10,1 a 80,7).

La reducción del riesgo absoluto entre el grupo intervención y el grupo control a los 90 días fue de 0,6% (IC95%: 0,2 a 1,0).

- Cuando se aplicó la metodología GRADE para este desenlace se consideró como crítico: se restó un punto a la certeza de la evidencia debido a imprecisión (intervalos de confianza amplios), por lo que la certeza de la evidencia para este desenlace fue moderada ⊕⊕⊕○.

Adultos de 60 años o más (15)

Ensayo clínico fase III multicéntrico de superioridad, actualmente en curso, que evaluó la inmunización con Abrysvo® vs. placebo en adultos mayores de 60 años. La aleatorización fue 1:1, incluyendo 17215 participantes en el grupo intervención y 17069 participantes en el grupo control.



Se evaluó al ECA como de buena calidad, considerándose el riesgo de sesgo como no relevante.

Los desenlaces primarios de este estudio fueron la eficacia de la vacuna para prevenir la enfermedad del tracto respiratorio bajo asociada al VSR con al menos 2 síntomas y asociada con al menos 3 síntomas.

El estudio consideró que un límite inferior del intervalo de confianza (IC) para la eficacia de la vacuna superior a 20% cumplía con el criterio de éxito para la eficacia de la vacuna con respecto a los dos desenlaces evaluados.

La eficacia de la vacuna fue de 66,7% (IC96,66%: 28,8 a 85,8) para prevenir la **enfermedad del tracto respiratorio bajo asociada al VSR con al menos 2 síntomas**.

La eficacia de la vacuna fue de 85,7% (IC96,66%: 32 a 98,7) para prevenir la **enfermedad del tracto respiratorio bajo asociada al VSR con al menos 3 síntomas**.

- Cuando se aplicó la metodología GRADE se los clasificó como desenlaces no importantes. Se le restó un punto a la certeza de la evidencia debido a evidencia indirecta respecto a la pregunta PICO planteada al inicio (se tratan de desenlaces subrogados) y otro punto debido a imprecisión (intervalos de confianza amplios), por lo que la certeza de la evidencia para estos desenlaces es baja ⊕⊕○○.

Resultados de calidad de vida

No se informaron datos sobre calidad de vida en el estudio evaluado.

Resultados de seguridad

Mujeres embarazadas (13)

La información de seguridad mostró que la ocurrencia de cualquier evento adverso en las participantes mujeres dentro del mes luego de la vacunación fue de 13,8% vs. 13,1% en las que recibieron placebo. La frecuencia de eventos adversos en los niños dentro del mes posterior a la vacunación en las madres fue de 37,1% vs. 34,5% en las madres que recibieron placebo.

La frecuencia de eventos adversos severos en las madres participantes dentro de los primeros 6 meses posteriores al parto fue similar entre el grupo vacunado y el control. Los eventos adversos severos más frecuentemente informados fueron preeclampsia (1,8% en el grupo vacuna y 1,6% en el grupo control). Una muerte materna ocurrió en el grupo que fue vacunado debido a hemorragia obstétrica y fue evaluado como no relacionado con la vacunación. Los nacimientos prematuros ocurrieron en un 0,8% en el grupo de vacunados y en 0,6% en el grupo control. Un evento de prematuridad en el grupo que recibió la vacuna fue considerado por el investigador como relacionado a la vacunación materna con Abrysvo®. Cuatro eventos adversos severos en el grupo de vacunados y uno en el grupo control fueron evaluados como vinculados a la inyección.



Adultos de 60 años o más (15)

En cuanto a los resultados de seguridad obtenidos en el estudio realizado en adultos de 60 años o más, se informó que los eventos adversos relacionados al tratamiento ocurrieron en un 1,4% de los pacientes que recibieron la vacuna vs. 1% en aquellos que recibieron placebo. Los eventos adversos severos ocurrieron en 0,4% de los vacunados vs. 0,3% de los que recibieron placebo. Los eventos adversos inmediatos ocurrieron en 0,2% tanto en los que recibieron la vacuna como en los que recibieron placebo. Los eventos adversos graves ocurrieron con igual frecuencia en ambos grupos y fue de 2,3%. Los eventos adversos que llevaron a la discontinuación del tratamiento fueron de 0,1% en ambos grupos. En ninguno de los grupos se constató la ocurrencia de eventos adversos que llevaron a la discontinuación del tratamiento vinculados al tratamiento. Los eventos adversos que llevaron a la muerte ocurrieron en 0,3% en ambos grupos y ninguno de ellos fue vinculado al tratamiento.

6. COBERTURA DE LA TECNOLOGÍA EN URUGUAY

En Uruguay la vacuna Abrysvo® se encuentra en proceso de registro ante la autoridad sanitaria según lo informado a la AETSU por parte del Ministerio de Salud Pública de Uruguay.

7. EVIDENCIA ECONÓMICA Y DE COBERTURA INTERNACIONAL

Se realizó una revisión de la evidencia internacional sobre evaluaciones económicas (que se presenta en detalle en el informe IREE 2024-013) cuyo objetivo fue evaluar la calidad y transferibilidad de los estudios que correspondían a la pregunta PICO. Brevemente, se realizó una búsqueda de estudios económicos publicados, y se evaluó la calidad y transferibilidad de la evidencia a partir de la adaptación de herramientas específicas validadas. Asimismo, se realizó una búsqueda de evaluaciones económicas realizadas por Agencias de ETS de referencia internacional y las políticas de cobertura sobre la intervención.

A continuación, se realiza una descripción de los estudios que tuvieron una alta calidad y transferibilidad adecuada.

Publicaciones de evaluaciones económicas

Se encontraron tres publicaciones que cumplían con los requisitos previamente explicitados. Estas fueron la publicación de Aldean 2024 (16), la de Ishiwada 2024 (17) y la de Shoukat 2024 (18).



Aldean 2024 (16)

Estudio de costo efectividad que evaluó la vacunación materna con la vacuna VSRpref (Abrysvo®) para prevenir el VSR en lactantes desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud (SNS) de España. Emplea un modelo de cohorte hipotética y un proceso tipo Markov para simular los resultados clínicos y económicos relacionados con las infecciones por VSR en recién nacidos durante su primer año de vida. A través del modelo se calculó la reducción en los casos atendidos médicamente por VSR, incluidas hospitalizaciones, visitas a emergencias y consultas en atención primaria, así como las muertes relacionadas con el VSR. Además, se calcularon los AVAC ganados y los ahorros en costos. El análisis consideró solo los costos médicos directos en EUR de 2023 y aplicando una tasa de descuento del 3% a los costos y resultados futuros, en línea con las recomendaciones locales para la evaluación económica de tecnologías sanitarias.

La efectividad de la vacuna se basó en datos del ensayo clínico MATISSE. Los costos directos considerados incluyeron hospitalización, atención de emergencia, atención primaria, el costo de la vacunación y su administración.

El análisis de sensibilidad, que incluyó variaciones determinísticas y probabilísticas, evaluó la robustez del modelo frente a cambios en la incidencia de la enfermedad, la efectividad de la vacuna, la mortalidad y los costos. Los resultados mostraron que un programa de vacunación materna con una cobertura del 70% es una opción dominante frente a la no intervención, resultando en ahorros directos de 1,8 millones de EUR anuales y un aumento de 551 años de vida ajustados a calidad (AVAC). El estudio estableció un umbral de disposición a pagar (DAP) de 25.000/AVAC ganado para evaluar la costo efectividad de la vacunación materna en comparación con la no intervención. El análisis de sensibilidad probabilístico (ASP) mostró que la inmunización materna fue costo efectiva en el 99% de las iteraciones y dominante en el 63% de ellas, lo que refuerza la robustez de estos hallazgos.

- **Estimación de la calidad de la evidencia:** Calidad muy alta 94,5%.
- **Estimación de transferibilidad de la evidencia:** Transferibilidad objetiva muy alta (IT1 92,7%), transferibilidad subjetiva alta (IT2 87,5%), transferibilidad general alta (89,5%).

Ishiwada 2024 (17)

Estudio realizado en Japón de costo efectividad que tiene como objetivo evaluar la rentabilidad de la profilaxis de la nueva vacuna Abrysvo® (administrada en la embarazada) en combinación con el anticuerpo palivizumab (administrado al niño), en comparación con solo palivizumab administrado en el niño, para la prevención del VSR. Se adoptaron dos perspectivas diferentes, siendo estas la del pagador y la social. Se utilizó un modelo de Markov, con un horizonte temporal de por vida, y una tasa de descuento del 2%. Los análisis de sensibilidad que se realizaron fueron ASP y análisis de sensibilidad determinístico (ASD).



En la perspectiva del pagador la combinación de Abrysvo® y palivizumab presentó un costo total de USD 342.400.000, mientras que solo palivizumab fue de USD 326.100.000, en cambio, en la perspectiva social los costos totales fueron de USD 421.400.000 vs. USD 406.300.000, respectivamente. Respecto a la RCEI, para la perspectiva del pagador fue de USD 38.043/AVAC, estando por debajo del umbral de DAP por un bajo margen, ya que el umbral es de USD 38.051,75/AVAC.

En este estudio se tienen en cuenta varias limitaciones, estas son: no se consideraron las reducciones de asma bronquial y otras complicaciones por la vacuna Abrysvo® y palivizumab como medidas de resultado, ni se incluyeron los eventos adversos de la vacuna y palivizumab en el análisis. Además, se utilizaron valores epidemiológicos obtenidos antes de la pandemia de COVID-19, que pueden no reflejar la situación actual. Los autores declaran que estas limitaciones deben ser evaluadas en futuros análisis de costo efectividad para comprender mejor el impacto epidemiológico y económico.

- **Estimación de la calidad de la evidencia:** Calidad alta 82,7%.
- **Estimación de transferibilidad de la evidencia:** Transferibilidad objetiva alta (88,7%), transferibilidad subjetiva alta (70,0%), transferibilidad general alta (76,9%).

Shoukat 2024 (18)

Este estudio evaluó la relación costo efectividad de las vacunas Arexvy® y Abrysvo® y el impacto presupuestario en un programa de vacunación de una sola dosis financiado públicamente en Ontario, y tuvo como participantes objetivo a los residentes de hogares de cuidados a largo plazo. Además, evaluó un programa ampliado que incluye a los adultos mayores que viven en la comunidad. Para ello, se parametrizó un modelo de simulación de eventos discretos con la carga de la enfermedad del VRS, incluyendo atención ambulatoria, hospitalización y muerte entre adultos de 60 años o más en Ontario, Canadá. Teniendo en cuenta los costos directos e indirectos (en dólares canadienses de 2023) asociados con los resultados relacionados con el VRS, calcularon el beneficio monetario neto utilizando AVAC incrementales, la RCEI y determinaron el rango de precio por dosis (PPD) para que los programas de vacunación sean costo efectivos desde las perspectivas de la atención médica y la sociedad durante dos temporadas de VSR. Como resultados, y utilizando un umbral de DAP de CAD 50.000/AVAC, se encontró que, vacunar al 90% de los residentes de hogares de cuidados a largo plazo con Abrysvo® sería costo efectivo desde una perspectiva social para un PPD de hasta CAD 177, produciendo un valor medio de RCEI de CAD 49.977 (IC 95%: 47.290 a 52.696) por AVAC ganado con un impacto presupuestario de dos años de CAD 505.157 por 100.000 adultos mayores. Ampliando el programa para incluir a los adultos mayores que viven en la comunidad con una cobertura del 74%, similar a la vacunación contra la influenza, Abrysvo® sigue siendo costo efectivo para un PPD de hasta CAD 143, con un valor medio de RCEI de CAD 49.175 (IC 95%: 47.659 a 50.781) por AVAC ganado y un impacto presupuestario de dos años de CAD 8.775.157. En comparación con el escenario



sin vacunación, el programa ampliado resultó en una reducción del 61,2% % en hospitalizaciones relacionadas con el VRS.

Vacunar a los residentes de hogares de cuidados a largo plazo contra la enfermedad del VRS podría ser costo efectivo dependiendo del PPD; extender el programa a los adultos mayores que viven en la comunidad proporcionaría beneficios para la salud, evitando costos significativos de atención médica directa y pérdidas de productividad.

- **Estimación de la calidad de la evidencia:** Calidad alta 76,0%.
- **Estimación de transferibilidad de la evidencia:** Transferibilidad objetiva muy alta (92,7%), transferibilidad subjetiva alta (87,5%), transferibilidad general alta (89,5%).

Los estudios evaluados definen a las estrategias de vacunación en estas poblaciones como alternativas costo efectivas. Debe puntualizarse que las estimaciones de transferibilidad refieren al modelo y los parámetros utilizados en el análisis de costo-utilidad, no a la transferencia directa de los resultados.

Informes económicos de agencias internacionales

No se encontró evidencia en ninguno de los centros de referencia en los que se realizó la búsqueda.

Políticas de cobertura

El 13 de junio de 2024, la HAS publicó una recomendación de la vacuna Abrysvo® en mujeres embarazadas para prevención de VSR en lactantes. Debido al posible riesgo de nacimientos prematuros y la falta de datos sobre eficacia en recién nacidos, se recomienda administrarla solo entre las semanas 32 y 36 de embarazo. Resalta la importancia de las medidas de barrera complementarias y una farmacovigilancia reforzada para documentar el riesgo de parto prematuro. La HAS afirma que este dictamen podría revisarse según nuevos resultados de estudios y datos de farmacovigilancia (19).

Por otra parte, el 4 de julio de 2024, la HAS publicó una recomendación sobre la vacuna Abrysvo® para la prevención del virus respiratorio sincitial (VRS) en adultos mayores de 60 años, en la cual recomienda la vacunación estacional con Abrysvo® en personas de 75 años o más y en aquellas de 65 años o más con patologías respiratorias crónicas (como EPOC) o cardíacas (como insuficiencia cardíaca). También sugiere la coadministración de Abrysvo® con la vacuna contra la gripe estacional. Se destaca la necesidad de reevaluar esta recomendación a medida que se disponga de nuevos datos de ensayos clínicos, datos sobre la eficacia de las vacunas y datos de farmacovigilancia (20).

No se encontraron otras políticas de cobertura complementarias en los restantes sitios citados en la metodología que incluyan Abrysvo® para el tratamiento de las poblaciones estudiadas.



8. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

En relación con la eficacia de la vacuna en **mujeres embarazadas** y su posterior efecto en la protección pasiva de los recién nacidos y niños la evidencia disponible proviene de un único estudio (MATISSE) el cual brinda resultados de un análisis intermedio. A pesar de que el estudio fue considerado de buena calidad, no informó sobre desenlaces como la mortalidad debido a VSR o la admisión en unidad de cuidados intensivos debido a VSR, los cuales son catalogados como desenlaces críticos (13).

Los tres desenlaces de eficacia primarios informados en el estudio sobre vacunación en mujeres embarazadas fueron considerados con una importancia crítica, y lograron cumplir con el requisito establecido (límite inferior del intervalo de confianza superior al 20%). Sobre los mismos se concluye lo siguiente:

- Es probable que la intervención reduzca la enfermedad severa del tracto respiratorio inferior asociado al VSR con asistencia médica de los recién nacidos y niños en un 81,8% a los 90 días, en un 73,9% a los 120 días, en un 70,9% a los 150 días y en un 69,4% a los 180 días (moderada certeza de la evidencia).
- Es probable que la intervención reduzca la enfermedad del tracto respiratorio inferior asociado a VSR con asistencia médica en un 57,1% a los 90 días, en un 56,8% a los 120 días, en un 52,5% a los 150 días y en un 51,3% a los 180 días (moderada certeza de la evidencia).
- Es probable que la intervención reduzca las hospitalizaciones asociadas al VSR en un 67,7% a los 90 días y en un 56,8% a los 180 días (moderada certeza de la evidencia)

En relación con la eficacia de la **vacuna en adultos de 60 años o más** la evidencia surge de un único estudio el cual fue evaluado como de buena calidad. Los desenlaces críticos para esta enfermedad (mortalidad, internación, requerimiento de asistencia médica entre otros) no fueron reportados en el estudio. El protocolo de investigación contempla la valoración de las internaciones y la necesidad de atención médica, pero debido a que aún se encuentra en curso los resultados no se encuentran disponibles, con lo cual es necesario que el estudio termine para poder valorar el impacto en desenlaces de mayor importancia (15).

En cuanto a los resultados obtenidos en los desenlaces reportados puede concluirse que la vacuna podría reducir la enfermedad del tracto respiratorio bajo asociada al VSR con al menos 2 síntomas en un 66,7% (certeza de la evidencia baja). También puede concluirse que la vacuna podría reducir la enfermedad del tracto respiratorio bajo asociado al VSR con al menos 3 síntomas en un 85,7% (certeza de la evidencia baja).

Los aspectos de seguridad de la vacuna fueron valorados en las dos poblaciones (embarazadas y adultos de 60 años y más). No se encontraron eventos adversos que se presentaran de manera más frecuente en el grupo que recibió el tratamiento. Debido a



la particular vulnerabilidad de la población de mujeres embarazadas, la HAS de Francia indicó que la vacunación debía realizarse entre las semanas 32 y 36 dado los posibles riesgos de nacimientos prematuros, aunque se señala que podría modificarse esta decisión con datos de farmacovigilancia (19).

Ambos estudios fueron ejecutados durante la pandemia de SARS-COV2, lo cual pudo haber interferido en la circulación viral del VSR causando una menor incidencia de infecciones que la habitual. En ambos estudios, a pesar de que la eficacia de la vacuna contra el VSR fue demostrada, se observa que la reducción del riesgo absoluto entre ambos grupos es baja, lo cual afecta al momento de calcular el número necesario a vacunar (NNV) para prevenir un evento. En ambas situaciones los números obtenidos son significativamente elevados (NNT mayor a 100 pacientes en todos los desenlaces) (13,15).

En ninguna de las dos poblaciones en que fue evaluada la eficacia de la vacuna se informan resultados respecto a la calidad de vida.

En cuanto a los aspectos económicos, los estudios encontrados relacionados al uso de Abrysvo® muestran a la intervención como una estrategia costo efectiva o dominantes para ambas poblaciones.

No se encontraron informes económicos en agencias de referencia, y en cuanto a la información sobre cobertura únicamente Francia presenta información con relación al uso de Abrysvo en la prevención del VSR como estrategia de inmunización en mujeres embarazadas. Recientemente, la HAS de Francia publicó una recomendación sobre la vacuna Abrysvo® para la prevención del VSR en adultos mayores de 60 años, en la cual recomienda la vacunación estacional con Abrysvo® en personas de 75 años o más y en aquellas de 65 años o más con patologías respiratorias crónicas (como EPOC) o cardíacas (como insuficiencia cardíaca) (20).



REFERENCIAS

1. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). RSV in Older Adults and Adults with Chronic Medical Conditions. [Online].; 2024. Acceso 13 de junio de 2024. Disponible en: <https://www.cdc.gov/rsv/high-risk/older-adults.html#:~:text=When%20an%20adult%20gets%20an,that%20makes%20it%20hard%20to>.
2. Ison MG, Nam H. Ramirez JA, Mitty J (Ed). Respiratory syncytial virus infection in adults Editorial: UpToDate, Wolter Kluwer. [Online].; 2024. Acceso 13 de junio de 2024. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/respiratory-syncytial-virus-infection-in-adults?search=vacuna%20vrs&source=search_result&selectedTitle=1%7E34&usage_type=default&display_rank=1.
3. Ministerio de Salud Pública (MSP). Situación actual de infecciones respiratorias agudas en Uruguay - Semana epidemiológica 26 (2024). [Online].; 02 de julio de 2024. Acceso 03 de julio de 2024. Disponible en: <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/comunicacion/noticias/situacion-actual-irag-uruguay-2024>.
4. Fondo Nacional de Recursos (FNR). Tratamiento del Virus Sincicial Respiratorio con Palivizumab. Normativa de cobertura. [Online].; 2016. Acceso 13 de junio de 2024. Disponible en: https://www.fnr.gub.uy/wp-content/uploads/2012/08/n_trat_vrs.pdf.
5. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). For Healthcare Providers: RSV Vaccination for Pregnant People. [Online].; 2023. Acceso 13 de junio de 2024. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/rsv/hcp/pregnant-people.html#:~:text=Pregnant%20people%20should%20get%20a,RSV%20monoclonal%20antibody%20is%20recommended>.
6. Centro de información de medicamentos (CIMA). Agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS). Abrysvo, INN-respiratory syncytial virus vaccine (bivalent, recombinant). [Online].; 2023. Acceso 13 de junio de 2024. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/p/1231752001/P_1231752001.html.pdf.
7. Pfizer. Abrysvo vacuna bivalente contra el virus sincicial respiratorio (recombinante). [Online]; 2023. Acceso 13 de junio de 2024. Disponible en: [https://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=20032#:~:text=Inmunizaci%C3%B3n%20de%20personas%20a%20partir,virus%20sincicial%20respiratorio%20\(VSR\)](https://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=20032#:~:text=Inmunizaci%C3%B3n%20de%20personas%20a%20partir,virus%20sincicial%20respiratorio%20(VSR)).
8. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ. 2019 Aug 28;366:l4898. doi: 10.1136/bmj.l4898.
9. Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A, editors. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength. [Online].; Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013.. Disponible en: <https://guidelinedevelopment.org/handbook>.
10. GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. McMaster University, 2015 (developed by Evidence Prime, Inc.). GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool



- [Software]. [Online].; McMaster University and Evidence Prime, 2024.. Disponible en: <https://gradepro.org/>.
11. Higgins JPT, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration. 2011.
 12. Cochrane Iberoamérica. Redacción de los resultados con la terminología de GRADE. [Online].; 2018.. Disponible en: https://es.cochrane.org/sites/es.cochrane.org/files/uploads/reporting_results_using_grade_wording_es_020218.pdf.
 13. Kampmann B, Madhi SA, Munjal I, Simões EAF, Pahud BA, Llapur C, et al. Bivalent prefusion F vaccine in pregnancy to prevent RSV illness in infants. *N Engl J Med*. 2023 Apr 20;388(16):1451-1464. doi: 10.1056/NEJMoa2216480.
 14. Simões EAF, Kimberly J. Center, Tita ATN, Swanson KA, Radley D, Houghton J, et al. Prefusion F Protein-Based Respiratory Syncytial Virus Immunization in Pregnancy. *N Engl J Med*. 2022 Apr 28;386(17):1615-1626. doi: 10.1056/NEJMoa2106062.
 15. Walsh EE, Pérez Marc G, Zareba AM, Falsey AR, Jiang Q, Patton M, et al. Efficacy and Safety of a Bivalent RSV Prefusion F Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med*. 2023 Apr 20;388(16):1465-1477. doi: 10.1056/NEJMoa2213836.
 16. Álvarez Aldean J, Rivero Calle I, Rodríguez Fernández R, Aceituno Mata S, Bellmunt A, Prades M, et al. Analysis of Maternal Immunization with RSVpreF Vaccine for the Prevention of Respiratory Syncytial Virus Among Infants in Spain. *Infect Dis Ther*. 2024 Jun;13(6):1315-1331. doi: 10.1007/s40121-024-00975-6.
 17. Ishiwada N, Akaishi R, Kobayashi Y, Togo K, Yonemoto N, Matsuo M, et al. Cost-effectiveness analysis of maternal respiratory syncytial virus vaccine in protecting infants from RSV infection in Japan. *Infect Dis Ther*. 2024 Jul;13(7):1665-1682. doi: 10.1007/s40121-024-01000-6.
 18. Shoukat A, Bawden CE, Röst G, LeBlanc JJ, Galvani AP, Langley JM, et al. Impact and cost-effectiveness analyses of vaccination for prevention of respiratory syncytial virus disease among older adults in Ontario: A Canadian Immunization Research Network (CIRN) study. *Vaccine*. 2024 Mar 7;42(7):1768-1776. doi: 10.1016/j.vaccine.2024.02.041.
 19. Haute Autorité de Santé (HAS). Recommandation vaccinale contre les infections à VRS chez les femmes enceintes. [Online].; 2024. Acceso 2 de julio de 2024. Disponible en: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3505344/fr/recommandation-vaccinale-contre-les-infections-a-vrs-chez-les-femmes-enceintes.
 20. Haute Autorité de Santé (HAS). Stratégie vaccinale de prévention des infections par le VRS chez l'adulte âgé de 60 ans et plus. [Online].; 2024. Acceso 10 de julio de 2024. Disponible en: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3460918/fr/strategie-vaccinale-de-prevention-des-infections-par-le-vrs-chez-l-adulte-age-de-60-ans-et-plus.



Abrysvo® en la prevención de la infección por virus sincicial respiratorio

Informe Rápido

IR 2024-012



RESUMEN

Introducción

El virus sincicial respiratorio es un virus que se transmite por contacto directo con secreciones respiratorias y la inhalación de aerosoles. La mayoría de los adultos experimentan infecciones leves del tracto respiratorio superior, sin embargo, en algunos casos se pueden manifestar infecciones graves del tracto respiratorio inferior, principalmente en adultos mayores, inmunocomprometidos y aquellos con comorbilidades. Se estima que entre 60.000 y 160.000 adultos mayores en Estados Unidos son hospitalizados y entre 6.000 y 10.000 mueren debido a la infección por virus sincicial respiratorio. En Uruguay no se identifican datos epidemiológicos referidos en la población adulta.

Por otra parte, teniendo en cuenta el gran impacto que genera la infección por VSR en lactantes y las consecuentes repercusiones en los sistemas de salud, a nivel internacional se plantea como estrategia para atenuarlo la vacunación materna en el tercer trimestre de gestación. De esta manera se genera una inmunización vertical (materno-fetal) contra el VSR, estableciendo una protección para los lactantes de hasta 6 meses.

Abrysvo® es una vacuna bivalente recombinante contra el virus sincicial respiratorio utilizada para la inmunización de adultos mayores y embarazadas.

Objetivo

Sintetizar la evidencia disponible acerca de Abrysvo en embarazadas desde la semana 24 de embarazo y adultos mayores de 60 años con/sin comorbilidades en comparación con placebo.

Metodología

Se realizó la búsqueda según el PR0201.1 de búsqueda bibliográfica, en las bases de datos PubMed, Cochrane Library y Epistemonikos. Se analizó el riesgo de sesgo de los estudios incluidos utilizando la herramienta RoB 2.

Resultados

A partir de la búsqueda realizada se detectaron 182 resultados. De estos, se seleccionaron 3 estudios por cumplir con las características definidas en el acta de alcance, los cuales corresponden a 3 ensayos clínicos aleatorizados.

Evidencia actual

A partir de la búsqueda de evidencia, se detectaron 3 resultados que cumplen con las características definidas en el acta de alcance. Se analizaron los resultados en tablas comparativas de efecto para su revisión por parte del equipo de Consejo Técnico de AETSU.



1. INTRODUCCIÓN

El virus sincicial respiratorio (VSR) es un virus que se transmite por contacto directo con secreciones respiratorias de una persona infectada o por el contacto con superficies o fómites contaminados y la inhalación de aerosoles. Aunque el VSR se reconoce comúnmente como una causa significativa de morbimortalidad en la población pediátrica, principalmente lactantes, su impacto en adultos está menos caracterizado. La mayoría de los adultos con VSR experimentan infecciones leves del tracto respiratorio superior, sin embargo, en algunos casos se pueden manifestar infecciones graves del tracto respiratorio inferior. Esto ocurre en mayor frecuencia en adultos mayores, pacientes inmunocomprometidos y aquellos con comorbilidades como las cardíacas o pulmonares. No existe un tratamiento específico para este virus, sino que el mismo se centra en el control de la sintomatología y descompensaciones que puedan generar en el caso de pacientes comórbidos (1,2).

Los datos epidemiológicos sobre la infección por VSR en la población adulta son escasos. Se estima que entre 60.000 y 160.000 adultos mayores en Estados Unidos son hospitalizados y entre 6.000 y 10.000 mueren debido a la infección por VSR. La incidencia anual de hospitalización asociada al VSR varía de 44,2 a 58,9 por cada 100.000 adultos, con tasas de hasta 136,9 a 255,6 por cada 100.000 en adultos de ≥ 65 años. La incidencia de hospitalización asociada al VSR aumenta con la edad, siendo las tasas más elevadas en mayores de ≥ 75 años. También son más elevadas en pacientes con comorbilidades como las ya mencionadas (1,2). En Uruguay, el comportamiento de las enfermedades respiratorias refleja una tendencia similar a la observada en otros países de la región al momento actual. Según la vigilancia centinela recabada por el Área de Vigilancia en Salud-DEVISA, la incidencia de infecciones respiratorias agudas graves en personas de 15 años y más en 2024 comenzó con niveles bajos en las primeras semanas, incrementándose considerablemente desde la semana epidemiológica (SE) 18, alcanzando su punto máximo en la SE 21 con una tasa de 10,93 casos por cada 100.000 habitantes. Sin embargo, en el último mes se produjo una reducción en los casos reportados, con una tasa de incidencia de 2,60/100.000 habitantes en la SE 26. Durante este periodo, los virus predominantes de influenza han sido el tipo A(H3N2) y A(H1N1)pdm09. Además, se ha observado un ligero incremento en la actividad del VRS, aunque en niveles inferiores comparado con años anteriores. Por otro lado, la actividad del SARS-CoV-2 ha continuado disminuyendo, manteniéndose en niveles bajos. (3).

A nivel internacional se está evaluando la incorporación de la vacunación para el VSR en adultos mayores con riesgo de infección moderada-grave, los cuales comprenden: pacientes con asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y enfermedad cardiovascular, principalmente insuficiencia cardíaca; así como adultos mayores institucionalizados y ancianos frágiles (1).

Por otra parte, teniendo en cuenta el gran impacto que genera la infección por VSR en lactantes y las consecuentes repercusiones en los sistemas de salud, en Uruguay, una de



las estrategias comprende la vacunación con palivizumab en niños con determinados criterios de cobertura definidos y financiados por el Fondo Nacional de Recursos (FNR) (4). Además, a nivel internacional se está incorporando la vacunación materna en el tercer trimestre de gestación como una estrategia de inmunización vertical (materno-fetal) contra el VSR, generando de esta manera una protección para los lactantes de hasta 6 meses (5).

2. TECNOLOGÍA SANITARIA

Abrysvo® con código ATC J07BX05, es una vacuna bivalente recombinante contra el VSR. Presenta dos mecanismos de acción, uno a partir de inmunización activa estimulando la respuesta inmune dirigida al antígeno prefusión F del VSR; el otro mecanismo comprende la inmunización pasiva al feto, los anticuerpos generados en personas vacunadas durante el embarazo se transfieren al feto a través de la placenta, ofreciendo protección a los lactantes menores de 6 meses contra la enfermedad del tracto respiratorio inferior y sus formas graves causadas por el VSR. Se comercializa en una presentación que incluye el polvo con el principio activo para reconstituir y una jeringa con su disolvente, una vez reconstituido se administra por vía intramuscular. Esta vacuna se administra en dosis única de 0,5 ml (60 µg de antígeno de prefusión F estabilizado del virus sincicial respiratorio del subgrupo A y 60 µg de antígeno de prefusión F estabilizado del virus sincicial respiratorio del subgrupo B) (6,7).

3. OBJETIVO

Sintetizar la evidencia disponible acerca de inmunización con vacuna Abrysvo en prevención del VSR.

Las preguntas guía de la búsqueda se presenta a continuación:

Tabla 1. Preguntas PICO guías utilizada para la búsqueda bibliográfica.

Participantes	Intervención	Comparación	Outcome
Embarazadas desde la semana 24 de embarazo	Inmunización con vacuna Abrysvo	Placebo Estrategias de inmunización conjuntas (otra vacuna, anticuerpos en el bebé, otra vacuna+ anticuerpos en él bebé)	<p>Eficacia: consultas externas ambulatorias evitadas. Hospitalizaciones por IRB a VSR evitadas en RN y niños hasta 1 año. Ingresos en UCI por IRB asociada a VSR evitados en RN y niños hasta 1 año. Días o uso de ARM por IRB asociada a VSR evitados en RN y niños hasta 1 año. Muertes potenciales por IRB asociada a VSR evitadas en RN y niños hasta 1 año. Consultas externas ambulatorias evitadas en RN y niños hasta 1 año.</p> <p>Seguridad: eventos adversos (generales, relacionados a vía de administración, estados hipertensivos de embarazo, parto prematuro, restricción del crecimiento intrauterino, óbito, muerte materna).</p>
Adultos mayores de 60 años con/sin comorbilidades	Inmunización con vacuna Abrysvo	No intervención/ Otras vacunas disponibles	<p>Eficacia: Hospitalizaciones por IRB a VSR. Ingresos UCI por infección respiratoria baja asociada a VSR. Número de consultas por infección respiratoria.</p> <p>Seguridad: eventos adversos.</p>

Abreviaturas: IRB, infecciones respiratorias bajas; VSR, virus sincial respiratorio; RN, recién nacido; UCI, unidad de cuidados intensivos; ARM, asistencia respiratoria mecánica;



4. METODOLOGÍA

Se realizó la búsqueda según el PRO201.1 de búsqueda bibliográfica, en los motores de datos PubMed, Cochrane Library y Epistemonikos. La búsqueda apuntó a ensayos clínicos aleatorizados (ECAs), revisiones sistemáticas y metaanálisis, sin restricción de años. La misma fue efectuada por dos analistas en el mes de junio de 2024.

Se analizó el riesgo de sesgo de los estudios incluidos utilizando la herramienta RoB 2 (8). Adicionalmente, se aplicó la metodología GRADE (9) para evaluar la certeza de la evidencia.

Los términos de búsqueda empleados en cada base de datos se presentan a continuación:

Tabla 2. Términos de búsqueda empleados en las distintas bases de datos

Base de datos	Términos de búsqueda (<i>query</i>) Filtros	Resultados
PubMed 1	<i>(Abrysvo OR "Respiratory syncytial virus" OR RSV) and (vaccine OR immunization) AND (pregnancy or pregnant) revisiones sistemáticas y metaanálisis, ensayos clínicos aleatorizados.</i>	38
PubMed 2	<i>(Abrysvo OR "Respiratory syncytial virus" OR RSV) and (vaccine OR immunization) revisiones sistemáticas y metaanálisis, ensayos clínicos aleatorizados. Más de 65 años, más de 80 años.</i>	46
Epistemonikos 1	<i>(title:(Abrysvo OR "Respiratory syncytial virus" OR RSV) OR abstract:(Abrysvo OR "Respiratory syncytial virus" OR RSV)) AND (title:(vaccine OR immunization) OR abstract:(vaccine OR immunization)) AND (title:(pregnancy OR pregnant) OR abstract:(pregnancy OR pregnant)) revisiones sistemáticas, ensayos clínicos aleatorizados.</i>	24
Epistemonikos 2	<i>(title:(Abrysvo OR "Respiratory syncytial virus" OR RSV) OR abstract:(Abrysvo OR "Respiratory syncytial virus" OR RSV)) AND (title:(vaccine OR immunization) OR abstract:(vaccine OR immunization)) AND (title:(adults) OR abstract:(adults)) revisiones sistemáticas, ensayos clínicos aleatorizados.</i>	70
Cochrane	<i>(Abrysvo OR "Respiratory syncytial virus" OR RSV) and (vaccine OR immunization) revisiones Cochrane</i>	4

Abreviaturas: RSV, respiratory syncytial virus;



5. RESULTADOS

A partir de la búsqueda de ECAs, revisiones sistemáticas y metaanálisis se obtuvieron 182 resultados. De éstos, 13 resultados fueron eliminados por encontrarse duplicados. Los 169 estudios restantes fueron clasificados como incluidos o excluidos a partir de la lectura de título y resumen, siendo excluidos 160 resultados. A partir de la lectura de texto completo, se incluyeron 3 y se excluyeron 6 estudios.

En la [Figura 1](#) se presenta el diagrama PRISMA de la búsqueda y selección de ensayos clínicos.

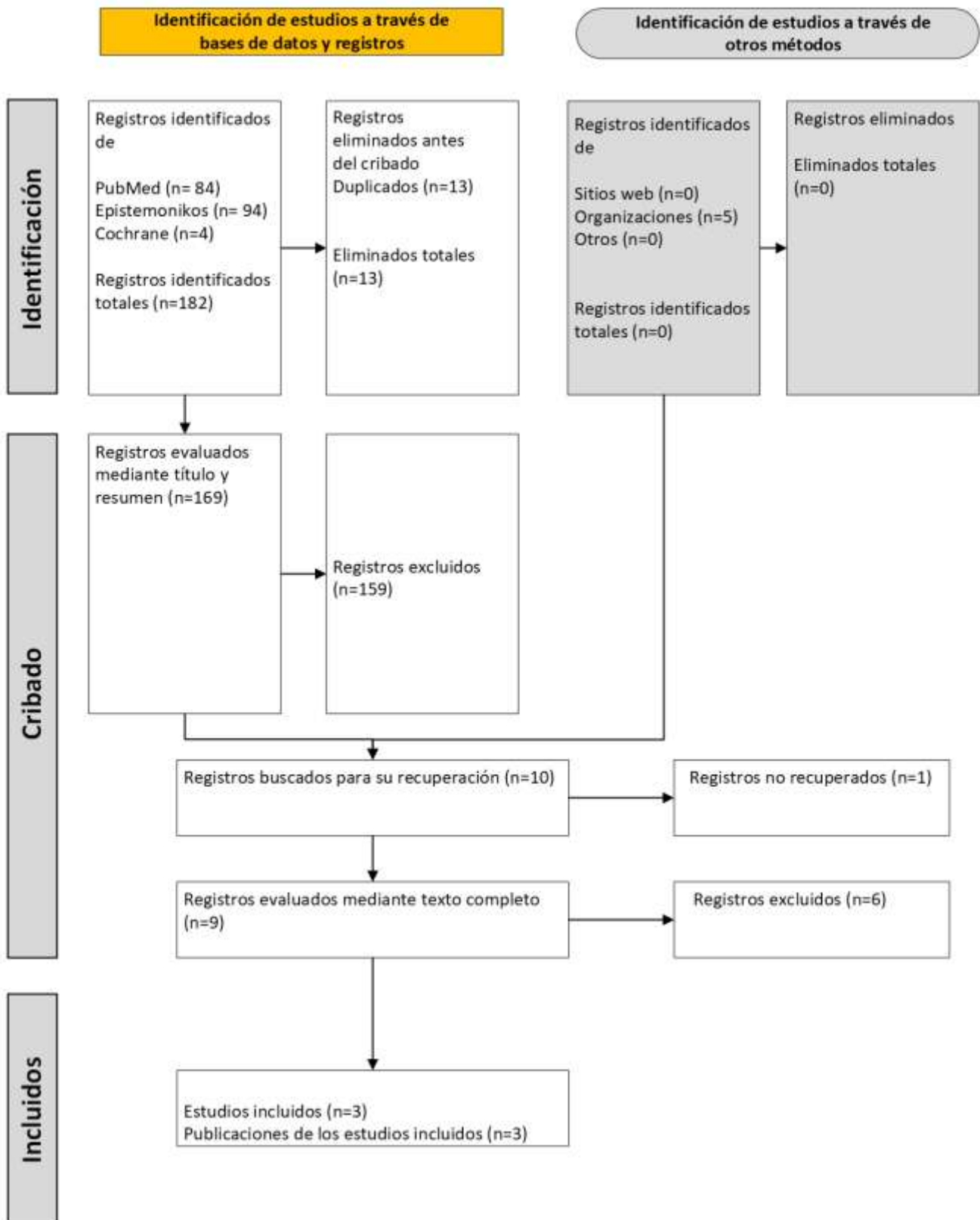


Figura 1. Diagrama PRISMA de la búsqueda y selección de ensayos clínicos.

Tabla 3. Resumen de riesgo de sesgo de la herramienta RoB 2.

Estudio	Outcome	D1 D2 D3 D4 D5 Total
Kampmann, 2023 (10)	Enfermedad severa del tracto respiratorio inferior asociada al VSR con asistencia médica	
	Enfermedad del tracto respiratorio inferior asociada al VSR con asistencia médica	
	Hospitalización asociada al VSR	
	Eventos adversos	
Simões, 2022 (11)	Eventos adversos	
Walsh, 2023 (12)	Enfermedad del tracto respiratorio bajo asociada al VSR	
	Eventos adversos	

Abreviaturas: D1, dominio de proceso de aleatorización; D2, dominio de desviaciones de las intervenciones previstas; D3, dominio de datos de resultados faltantes; D4, dominio medición del outcome; D5, dominio de selección del resultado informado; VSR, virus sincicial respiratorio.

Bajo riesgo de sesgo; Algunas consideraciones de riesgo de sesgo; Alto riesgo de sesgo.



En la [Tabla 4.1](#) y [4.2](#) de esta sección se presentan los resultados de los estudios incluidos para la PICO 1, la PICO 2 respectivamente.

Tabla 4.1 Resumen de resultados y características de los estudios incluidos para la pregunta PICO 1.

Estudio	Tipo de estudio	Participantes	Intervención (n)	Comparador (n)	Outcomes
Kampmann, 2023 (10)	ECA fase III	Mujeres embarazadas (entre 24 y 36 semanas de gestación)	Inmunización con vacuna Abrysvo (n=3682) (3570 RN)	Placebo (n=3676) (3558 RN)	<p>Enfermedad severa del tracto respiratorio inferior asociada al VSR con asistencia médica (a los 90, 120, 150, y 180 días luego del nacimiento) (outcome primario)</p> <p>I (n=3495) vs. C (n=3480) 90 días: 0,2% vs. 0,9% Eficacia de la vacuna: 81,8 (IC 99,5%=40,6 a 96,3) 120 días: 0,3% vs. 1,3% Eficacia de la vacuna: 73,9 (IC 99,5 o 97,58%=45,6 a 88,8) 150 días: 0,5% vs. 1,6% Eficacia de la vacuna: 70,9 (IC 99,5 o 97,58%=44,5 a 85,9) 180 días: 0,5% vs. 1,8% Eficacia de la vacuna: 69,4 (IC 97,58%=44,3 a 84,1)</p>

Abreviaturas: ECA, ensayo clínico aleatorizado; I, intervención; C, control; VSR, virus sincicial respiratorio; IC, intervalo de confianza; RN, recién nacido



Tabla 4.1 Resumen de resultados y características de los estudios incluidos para la pregunta PICO 1. (Continuación)

Estudio	Tipo de estudio	Participantes	Intervención (n)	Comparador (n)	Outcomes
Kampmann, 2023 (10)	ECA fase III	Mujeres embarazadas (entre 24 y 36 semanas de gestación)	Inmunización con vacuna Abrysvo (n=3682) (3570 RN)	Placebo (n=3676) (3558 RN)	Enfermedad del tracto respiratorio inferior asociada al VSR con asistencia médica (a los 90, 120, 150, y 180 días luego del nacimiento) (outcome primario)
					I (n=3495) vs. C (n=3480) 90 días: 0,7% vs. 1,6% Eficacia de la vacuna: 57,1 (IC 99,5%=14,7 a 79,8) 120 días: 1,0% vs. 2,3% Eficacia de la vacuna: 56,8 (IC 99,5 o 97.58%=31,2 a 73,5) 150 días: 1,3% vs. 2,8% Eficacia de la vacuna: 52,5 (IC 99,5 o 97.58%=28,7 a 68,9) 180 días: 1,6% vs. 3,4% Eficacia de la vacuna: 51,3 (IC 97,58%=29,4 a 66,8)
					Hospitalización asociada al VSR (a los 90 y 180 días luego del nacimiento) (outcome secundario)
					I (n=3495) vs. C (n=3480) 90 días Eficacia de la vacuna: 67,7 (IC 99,17%=15,9 a 89,5) 180 días Eficacia de la vacuna: 56,8 (IC 99,17%=10,1 a 80,7)

Abreviaturas: ECA, ensayo clínico aleatorizado; I, intervención; C, control; VSR, virus sincial respiratorio; RN, recién nacido; IC, intervalo de confianza.



Tabla 4.1 Resumen de resultados y características de los estudios incluidos para la pregunta PICO 1. (Continuación)

Estudio	Tipo de estudio	Participantes	Intervención (n)	Comparador (n)	Outcomes
Kampmann, 2023 (10)	ECA fase III	Mujeres embarazadas (entre 24 y 36 semanas de gestación)	Inmunización con vacuna Abrysvo (n=3682) (3570 RN)	Placebo (n=3676) (3558 RN)	<p>EA (% o P) (outcome primario)</p> <p>Reacciones locales 7 días después de la vacunación Enrojecimiento local: I= 7% vs. C= < 1% Edema: I= 6% vs. C= < 1% Dolor en el sitio de inyección: I= 41% vs. C= 10%</p> <p>Reacciones sistémicas 7 días después de la vacunación Fiebre: I= 3% vs. C= 3% Fatiga: I= 46% vs. C= 44% Cefalea: I= 31% vs. C= 28% Náuseas: I= 20% vs. C= 19% Mialgia: I= 27% vs. C= 17% Vómitos: I= 8% vs. C= 7% Diarrea: I= 11% vs. C= 12%</p> <p>Eventos adversos en las madres 1 mes después de la vacunación I (n=3682) vs. C (n=3675) Eventos adversos graves: I= 4,2% vs. C= 3,7% Eventos adversos severos: I= 1,7% vs. C= 1,3% Riesgo de muerte: I= 0,5% vs. C= 0,3% Parto prematuro: I= 0,8% vs. C= 0,6% Preeclamsia: I= 1,8% vs. C= 1,4% Muerte materna por hemorragia posparto: I= 1 P vs. C= 0 P Óbito: I= 10 P vs. C= 8 P Aborto espontaneo: I= 1 P vs. C= 2 P</p>

Abreviaturas: ECA, ensayo clínico aleatorizado; EA, evento adverso; P; personas; I, intervención; C, control; VSR, virus sincial respiratorio; IC, intervalo de confianza; RN, recién nacidos.



Tabla 4.1 Resumen de resultados y características de los estudios incluidos para la pregunta PICO 1. (Continuación)

Estudio	Tipo de estudio	Participantes	Intervención (n)	Comparador (n)	Outcomes
Kampmann, 2023 (10)	ECA fase III	Mujeres embarazadas (entre 24 y 36 semanas de gestación)	Inmunización con vacuna Abrysvo (n=3682) (3570 RN)	Placebo (n=3676) (3558 RN)	Eventos adversos en los neonatos 1 mes después de la vacunación I (n=3568) vs. C (n=3558) Eventos adversos graves: I= 15,5% vs. C=15,2% Eventos adversos severos: I= 4,5% vs. C= 3,8% Riesgo de muerte: I= 1,0% vs. C= 1,0% Síndrome de distrés respiratorio fetal: I= 1,8% vs. C= 1,6% Eventos adversos en los neonatos Muertes en los primeros 24 meses de vida: I= 0,1% vs. C=0% Muerte adjudicada al VSR: I= 0 P vs. C= 1 P

Abreviaturas: ECA, ensayo clínico aleatorizado; I, intervención; C, control; VSR, virus sincial respiratorio; IC, intervalo de confianza, RN, recién nacidos.



Tabla 4.1 Resumen de resultados y características de los estudios incluidos para la pregunta PICO 1. (Continuación)

Estudio	Tipo de estudio	Participantes	Intervención (n)	Comparador (n)	Outcomes * ₁ * ₂
Simões, 2022 (11)	ECA fase IIb	Mujeres embarazadas (entre 24 y 36 semanas de gestación)	<p>I₁: Inmunización con vacuna Abrysvo 120 µg (n=79)</p> <p>I₂: Inmunización con vacuna Abrysvo 240 µg (n=78)</p>	Placebo (n=79)	<p>EA en las madres a lo largo del estudio (%) (outcome primario) I₁: (n=79); I₂: (n=78) vs. C (n=79)</p> <p>Anemia por pérdida sanguínea: I₁= 0%; I₂= 1,3% vs. C=0%</p> <p>Trastornos cardíacos: I₁= 2,5%; I₂= 2,6% vs. C=0%</p> <p>Trastornos cardíacos: I₁= 2,5%; I₂= 2,6% vs. C=0%</p> <p>Infecciones o infestaciones: I₁= 2,5%; I₂= 1,3% vs. C=0%</p> <p>Infecciones o infestaciones: I₁= 2,5%; I₂= 1,3% vs. C=0%</p> <p>Complicaciones locales: I₁= 1,3%; I₂= 0% vs. C=0%</p> <p>Pirexia: I₁= 0%; I₂= 0% vs. C=1,3%</p> <p>Pirexia: I₁= 0%; I₂= 0% vs. C=1,3%</p> <p>Trabajo de parto detenido: I₁= 1,3%; I₂= 1,3% vs. C=1,3%</p> <p>Muerte fetal: I₁= 0%; I₂= 0% vs. C=1,3%</p> <p>Muerte fetal: I₁= 0%; I₂= 0% vs. C=1,3%</p> <p>Hipertensión gestacional: I₁= 0%; I₂= 1,3% vs. C=1,3%</p> <p>Hemorragia postparto: I₁= 1,3%; I₂= 1,3% vs. C=1,3%</p> <p>Preeclampsia: I₁= 0%; I₂= 1,3% vs. C=1,3%</p> <p>Parto prematuro: I₁= 0%; I₂= 0% vs. C=1,3%</p> <p>EA en los neonatos a lo largo del estudio (%) I₁: (n=79); I₂: (n=77) vs. C (n=78)</p> <p>Trastornos cardíacos: I₁= 1,3%; I₂= 0% vs. C=0%</p> <p>Defectos congénitos familiares y genéticos: I₁= 17,7%; I₂= 13% vs. C=10,3%</p> <p>Trastornos gastrointestinales: I₁= 3,8%; I₂= 5,2% vs. C=1,3%</p> <p>Infecciones e infestaciones: I₁= 0%; I₂= 2,6% vs. C=3,8%</p> <p>Trastornos en el sistema nervioso: I₁= 0%; I₂= 1,3% vs. C=0%</p>

Abreviaturas: ECA, ensayo clínico aleatorizado; EA, eventos adversos; I, intervención; C, control; VSR, virus sincial respiratorio. *₁ No se presentan los resultados de los grupos que incluyen hidróxido de aluminio asociado al tratamiento debido a que no cumple con la pregunta de investigación. *₂ En el material suplementario se presentan los eventos adversos en las madres y neonatos a los 7 días y al mes luego de la vacuna en a las tablas S1, S4 y S8.



Tabla 4.1 Resumen de resultados y características de los estudios incluidos para la pregunta PICO 1. (Continuación)

Estudio	Tipo de estudio	Participantes	Intervención (n)	Comparador (n)	Outcomes * ₁ * ₂
Simões, 2022 (11)	ECA fase IIb	Mujeres embarazadas (entre 24 y 36 semanas de gestación)	I ₁ : Inmunización con vacuna Abrysvo 120 µg (n=79) I ₂ : Inmunización con vacuna Abrysvo 240 µg (n=78)	Placebo (n=79)	<p>Parto prematuro: I₁= 2,5%; I₂= 1,3% vs. C=1,3%</p> <p>Síndrome de distrés respiratorio fetal: I₁= 0%; I₂= 0% vs. C=1,3%</p> <p>Anomalías congénitas en los neonatos a lo largo del estudio (%) I₁: (n=79); I₂: (n=77) vs. C (n=78)</p> <p>Trastornos cardíacos: I₁= 1,3%; I₂= 0% vs. C=0%</p> <p>Defectos congénitos familiares y genéticos: I₁= 16,5%; I₂= 14,3% vs. C=10,3%</p> <p>Trastornos gastrointestinales: I₁= 5,1%; I₂= 6,5% vs. C=1,3%</p>

Abreviaturas: ECA, ensayo clínico aleatorizado; I, intervención; C, control; VSR, virus sincial respiratorio. *₁ No se presentan los resultados de los grupos que incluyen aluminio debido a que no cumple con la pregunta de investigación. *₂ En el material suplementario se presentan los eventos adversos en las madres y neonatos a los 7 días y al mes luego de la vacuna en las tablas S1, S4 y S8.



Tabla 4.2 Resumen de resultados y características del estudio incluido para la pregunta PICO 2.

Estudio	Tipo de estudio	Participantes	Intervención (n)	Comparador (n)	Outcomes
Walsh, 2023 (12)	ECA fase III	Adultos ≥60 años	Inmunización con vacuna Abrysvo (n=17215)	Placebo (n=17069)	<p>Enfermedad del tracto respiratorio bajo asociada al VSR con ≥ 2 síntomas</p> <p>I (n=16306) vs. C (n=16308) % pacientes: 0,07% vs. 0,2% Índice de incidencia: 1,19 vs. 3,58 1-RR: 66,7% (IC 96,66%=28,8 a 85,8) 1-HR: 66,7% (IC 96,66%=32,8 a 85)</p>
					<p>Enfermedad del tracto respiratorio bajo asociada al VSR con ≥ 3 síntomas</p> <p>I (n=16306) vs. C (n=16308) % pacientes: 0,01% vs. 0,09% Índice de incidencia: 0,22 vs. 1,52 1-RR: 85,7% (IC 96,66%=32 a 98,7) 1-HR: 85,7% (IC 96,66%=32,1 a 98,7)</p>

Abreviaturas: ECA, ensayo clínico aleatorizado; I, intervención; C, control; VSR, virus sincial respiratorio; IC, intervalo de confianza; HR, *hazard ratio*; RR, riesgo relativo.



Tabla 4.2 Resumen de resultados y características del estudio incluido para la pregunta PICO 2. (Continuación)

Estudio	Tipo de estudio	Participantes	Intervención (n)	Comparador (n)	Outcomes
Walsh, 2023 (12)	ECA fase III	Adultos años ≥60	Inmunización con vacuna Abrysvo (n=17215)	Placebo (17069)	<p>EA (%) (outcome primario) I (n=17215) vs. C (n=17069)</p> <p>Eventos adversos relacionados al tratamiento: I= 1,4% vs. C= 1% Eventos adversos severos: I= 0,4% vs. C= 0,3% Riesgo de muerte: I= 0,1% vs. C= 0,1% Eventos adversos inmediatos: I= 0,2% vs. C= 0,2% Eventos adversos graves: I= 2,3% vs. C= 2,3% Evento adverso que lleva a la discontinuación del tratamiento: I <0,1% vs. C<0,1%</p> <p>Evento adverso que lleva a la discontinuación del tratamiento relacionados al tratamiento: I=0% vs. C=0%</p> <p>Eventos adversos que llevan a la muerte: I= 0,3% vs. C= 0,3%</p> <p>Eventos adversos que llevan a la muerte relacionados al tratamiento: I= 0% vs. C= 0%</p> <p>Eventos adversos 7 días después de la vacunación</p> <p>Dolor en el sitio de inyección: I= 11% vs. C= 6% Enrojecimiento: I= 3% vs. C= 1% Hinchazón: I= 2% vs. C<1%</p> <p>Eventos adversos 1 mes después de la vacunación</p> <p>Infecciones e infestaciones: I= 2,3% vs. C= 2,2% Respiratorio, torácico y mediastínico: I= 2,2% vs. C= 2,4% Trastornos generales y en el lugar de la administración: I= 1,8% vs. C= 1,3%</p> <p>Dolor en el lugar de inyección: I= 0,5% vs. C= 0,3% Influenza: I= 0,3% vs. C= 0,3%</p>

Abreviaturas: ECA, ensayo clínico aleatorizado; EA, eventos adversos; I, intervención; C, control; VSR, virus sincial respiratorio.



Tabla 4.2 Resumen de resultados y características del estudio incluido para la pregunta PICO 2. (Continuación)

Estudio	Tipo de estudio	Participantes	Intervención (n)	Comparador (n)	Outcomes
Walsh, 2023 (12)	ECA fase III	Adultos años ≥60	Inmunización con vacuna Abrysvo (n=17215)	Placebo (17069)	Fatiga: I= 0,3% vs. C= 0,3% Pirexia: I= 0,2% vs. C= 0,2% Eritema en el lugar de inyección: I= 0,2% vs. C<0,1% Cefalea: I= 0,5% vs. C= 0,5% Mialgia: I= 0,2% vs. C= 0,1% Diarrea: I= 0,2% vs. C= 0,2% Trastornos vasculares: I= 0,3% vs. C= 0,3% Hipertensión: I= 0,1% vs. C= 0,2%

Abreviaturas: ECA, ensayo clínico aleatorizado; I, intervención; C, control.



Kampmann, 2023 (10)

Ensayo clínico fase III, multicéntrico, de superioridad, que evaluó la inmunización con Abrysvo vs placebo en mujeres embarazadas (entre 24 y 36 semanas de gestación). La aleatorización fue 1:1, incluyendo 3682 participantes en el grupo intervención y 3676 participantes en el grupo control, a su vez se evaluaron 3570 y 3558 recién nacidos respectivamente. El seguimiento de este estudio fue de 1 a 2 años. El diagrama de flujo donde se refleja que sucedió con cada paciente se visualiza en la Figura 1 del artículo.

Los *outcomes* primarios de este estudio fueron enfermedad severa del tracto respiratorio inferior asociada al VSR con asistencia médica (a los 90, 120, 150, y 180 días luego del nacimiento) y enfermedad del tracto respiratorio inferior asociada al VSR con asistencia médica (a los 90, 120, 150, y 180 días luego del nacimiento). El *outcome* secundario de interés fue la hospitalización asociada al VSR (a los 90 y 180 días luego del nacimiento). Los *outcomes* primarios de seguridad fueron los eventos adversos en las embarazadas y recién nacidos. Dichos resultados se detallan en la [Tabla 4.1](#).

Luego de analizar el riesgo de sesgo con la herramienta RoB 2, se concluye que este estudio presenta un riesgo de sesgo moderado, y presenta evidencia directa con la PICO definida en el alcance. El *outcome* primario de enfermedad y enfermedad severa del tracto respiratorio inferior asociada al VSR con asistencia médica son imprecisos debido a que presentan un intervalo de confianza amplio. El *outcome* secundario hospitalización asociada al VSR también es impreciso con un intervalo de confianza incluso más amplio. Esto indica bajar un punto en la certeza de la evidencia por imprecisión.

Simões, 2022 (11)

Ensayo clínico fase IIb, multicéntrico, de superioridad, que evaluó la inmunización con Abrysvo (120 o 240 µg con y sin hidróxido de aluminio) vs placebo en mujeres embarazadas (entre 24 y 36 semanas de gestación). La aleatorización fue 1:1:1, incluyendo 406 participantes mujeres y 403 infantes en total. En este análisis nos centramos en la intervención sin aluminio (120 µg n=79, 240 µg n=78 y placebo n=79). El seguimiento de este estudio fue de 1 año. El diagrama de flujo donde se refleja qué sucedió con cada paciente se visualiza en la Figura 1 del artículo.

Se evaluó como *outcome* primario la seguridad, incluyendo eventos adversos en las embarazadas y recién nacidos. Dichos resultados se detallan en la [Tabla 4.1](#).

Luego de analizar el riesgo de sesgo con la herramienta RoB 2, se concluye que este estudio presenta un bajo riesgo de sesgo y presenta evidencia directa con la PICO definida en el alcance. Respecto a la imprecisión, se baja un punto en la certeza de la evidencia debido al menor número de pacientes en este estudio en comparación con los demás encontrados.



Walsh, 2023 (12)

Ensayo clínico fase III multicéntrico de superioridad, actualmente en curso, que evaluó la inmunización con Abrysvo vs placebo en adultos mayores de 60 años. La aleatorización fue 1:1, incluyendo 17215 participantes en el grupo intervención y 17069 participantes en el grupo control. El diagrama de flujo donde se refleja que sucedió con cada paciente se visualiza en la Figura 1 del artículo.

Los *outcomes* primarios de este estudio fueron enfermedad del tracto respiratorio bajo asociada al VSR con más de 2 síntomas y más de 3 síntomas. Los *outcomes* primarios de seguridad fueron eventos adversos. Dichos resultados se detallan en la [Tabla 4.2](#)

Luego de analizar el riesgo de sesgo con la herramienta RoB 2, se concluye que este estudio presenta un bajo riesgo de sesgo. Adicionalmente, se observa que los *outcomes* primarios evaluados son subrogados lo que indica bajar un punto en la certeza de la evidencia por evidencia indirecta respecto a la PICO planteada en el alcance. Asimismo, los *outcomes* primarios de enfermedad del tracto respiratorio bajo asociada al VSR con más de 2 síntomas y más de 3 síntomas son imprecisos debido a que presentan un intervalo de confianza amplio. Esto por esto que también se baja un punto en la certeza de la evidencia por imprecisión.

6. EVIDENCIA ACTUAL

A partir de la búsqueda de evidencia, se detectaron 182 resultados que cumplen con las características definidas en el acta de alcance y se incluyeron 3 resultados. Se analizaron los resultados en tablas comparativas de efecto para su revisión por parte del equipo de Consejo Técnico de AETSU.

No fue posible generar un metaanálisis para los diferentes *outcomes* dado que los estudios no presentaban poblaciones ni *outcomes* comparables.

Con respecto al análisis de certeza de la evidencia a partir de la metodología GRADE, no se pudieron evaluar los dominios de inconsistencia y sesgo de publicación debido a la ausencia de un metaanálisis.



REFERENCIAS

1. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). RSV in Older Adults and Adults with Chronic Medical Conditions. [Online].; 2024. Acceso 13 de junio de 2024. Disponible en: <https://www.cdc.gov/rsv/high-risk/older-adults.html#:~:text=When%20an%20adult%20gets%20an,that%20makes%20it%20hard%20to.>
2. Ison MG, Nam H. Respiratory syncytial virus infection in adults. UpToDate, Connor RF (Ed), Wolters Kluwer. [Online]. Acceso 13 de junio de 2024. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/respiratory-syncytial-virus-infection-in-adults?search=vacuna%20vrs&source=search_result&selectedTitle=1%7E34&usage_type=default&display_rank=1.
3. Ministerio de Salud Pública (MSP). Situación actual de infecciones respiratorias agudas en Uruguay - Semana epidemiológica 26 (2024). [Online].; 02 de julio de 2024. Acceso 03 de julio de 2024. Disponible en: <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/comunicacion/noticias/situacion-actual-irag-uruguay-2024.>
4. Fondo Nacional de Recursos (FNR). Tratamiento del Virus Sincicial Respiratorio con Palivizumab. Normativa de cobertura. [Online].; 2016. Acceso 13 de junio de 2024. Disponible en: https://www.fnr.gub.uy/wp-content/uploads/2012/08/n_trat_vrs.pdf.
5. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Healthcare Providers: RSV Vaccination for Pregnant People. [Online].; 2023. Acceso 13 de junio de 2024. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/rsv/hcp/pregnant-people.html#:~:text=Pregnant%20people%20should%20get%20a,RSV%20monoclonal%20antibody%20is%20recommended.>
6. Centro de información de medicamentos (CIMA). Agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS). Abrysvo, INN-respiratory syncytial virus vaccine (bivalent, recombinant). [Online].; 2023. Acceso 13 de junio de 2024. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/p/1231752001/P_1231752001.html.pdf.
7. Pfizer. Abrysvo vacuna bivalente contra el virus sincicial respiratorio (recombinante). [Online].; 2023. Acceso 13 de junio de 2024. Disponible en: [https://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=20032#:~:text=Inmunizaci%C3%B3n%20de%20personas%20a%20partir,virus%20sincicial%20respiratorio%20\(VSR\).](https://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=20032#:~:text=Inmunizaci%C3%B3n%20de%20personas%20a%20partir,virus%20sincicial%20respiratorio%20(VSR).)



8. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019 Aug 28;366:l4898. doi: 10.1136/bmj.l4898.
9. Schünemann H, Brožek J, Guyatt G, Oxman A. The GRADE Working Group. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. [Online].; Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013.. Disponible en: guidelinedevelopment.org/handbook.
10. Kampmann B, Madhi SA, Munjal I, Simões EAF, Pahud BA, Llapur C, et al. Bivalent prefusion F vaccine in pregnancy to prevent RSV illness in infants. *N Engl J Med*. 20 de abril de 2023;388(16):1451–64. doi: 10.1056/nejmoa2216480.
11. Simões EAF, Center KJ, Tita ATN, Swanson KA, Radley D, Houghton J, et al. Prefusion F Protein-Based Respiratory Syncytial Virus Immunization in Pregnancy. *N Engl J Med*. 2022 Apr 28;386(17):1615-1626. doi: 10.1056/NEJMoa2106062.
12. Walsh EE, Pérez Marc G, Zareba AM, Falsey AR, Jiang Q, Patton M, et al. Efficacy and safety of a bivalent RSV prefusion F vaccine in older adults. *N Engl J Med*. 2023 Apr 20;388(16):1465-1477. doi: 10.1056/NEJMoa2213836.
13. Ministerio de Salud Pública (MSP). Situación actual de infecciones respiratorias agudas en Uruguay- Semana epidemiológica 26. [Online].; 2023. Acceso 13 de junio de 2024. Disponible en: <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/comunicacion/noticias/situacion-actual-infecciones-respiratorias-agudas-uruguay-semana>.
14. Kampmann B, Madhi SA, Munjal I, Simões EAF, Pahud BA, Llapur C, et al. Bivalent Prefusion F Vaccine in Pregnancy to Prevent RSV Illness in Infants. *N Engl J Med*. 2023 Apr 20;388(16):1451-1464. doi: 10.1056/NEJMoa2216480.



Abrysvo® en la prevención de la infección por virus sincicial respiratorio

Informe de Revisión de Evaluaciones Económicas

IREE 2024-013



RESUMEN

Introducción

El virus sincicial respiratorio es un virus que se transmite por contacto directo con secreciones respiratorias de una persona infectada o por el contacto con superficies o fómites contaminados y la inhalación de aerosoles. Se reconoce como una causa significativa de morbilidad en la población pediátrica. Se estima que entre 60.000 y 160.000 adultos mayores en Estados Unidos son hospitalizados y entre 6.000 y 10.000 mueren debido a la infección por este virus. La incidencia anual de hospitalización varía de 44,2 a 58,9 por cada 100.000 adultos, con tasas de hasta 136,9 a 255,6 por cada 100.000 en adultos de ≥ 65 años. En Uruguay no se identifican datos epidemiológicos referidos en la población adulta. Por su parte, Abrysvo® es una vacuna bivalente recombinante contra el virus sincicial respiratorio. A partir de inmunización activa estimula la respuesta inmune dirigida al antígeno prefusión F. En el caso de la vacunación durante el embarazo, los anticuerpos generados se transfieren al feto a través de la placenta, ofreciendo protección a los lactantes menores de 6 meses contra la enfermedad del tracto respiratorio inferior y sus formas graves causadas por dicho virus, por lo que su aplicación podría resultar beneficiosa para reducir eventos clínicos relevantes.

Objetivo

Buscar estudios de evaluaciones económicas acerca del uso de Abrysvo® en mujeres embarazadas para evaluar efecto protector en los recién nacidos, y en adultos mayores en general. Sintetizar de manera sistemática los hallazgos para su valoración. Revisar la existencia y alcance de las políticas de cobertura para esta tecnología en Uruguay, en Latinoamérica y en otros sistemas de salud de referencia a nivel mundial.

Metodología

Se realizó una búsqueda según el PR0204.1 de búsqueda bibliográfica, en las bases de datos: PubMed, *International Network of Agencies for Health Technology Assessment database*, *National Institute for Health Research Centre for Reviews and Dissemination*, *The Cost-Effectiveness Analysis Registry* y agencias de evaluación de tecnología sanitaria de referencia. Se analizó la validez de los estudios incluidos según el procedimiento de Análisis Crítico PR0205.1 y se estimó de la calidad y transferibilidad de la evidencia.

Con respecto a las políticas de cobertura de la tecnología evaluada en la indicación propuesta, las búsquedas se realizaron de manera consecutiva en sitios de referencia de Uruguay, Latinoamérica y resto del mundo.

Resultados

A partir de la búsqueda realizada se seleccionaron 5 estudios por cumplir con las características definidas en el acta de alcance, los cuales corresponden a estudios de



costo efectividad. Se analizó la calidad metodológica y transferibilidad de los estudios y 1 resultó de muy alta calidad y 4 de calidad alta. Se resalta que 2 de los 5 estudios no superaron alguno de los factores críticos y se les calificó directamente como no transferibles. Los 3 restantes, presentaron un índice de transferibilidad general alto.

Con respecto a las políticas de cobertura, únicamente Francia y España presentan información relacionada al uso de Abrysvo® en prevención de virus sincicial respiratorio.

Conclusiones

En términos generales, la evidencia relevada posiciona al uso de Abrysvo® en prevención de virus sincicial respiratorio como una intervención costo efectiva.

Para la población de inmunización a mujeres embarazadas, Aldean 2024 obtuvo resultados dominantes, con una calidad metodológica muy alta y un índice de transferibilidad general alto. Ishiwada 2024 encontró que la intervención para esta población fue costo efectiva por un bajo margen, con una calidad metodológica alta e índice de transferibilidad general alto. Wang 2023 encontró también que un escenario costo efectivo por amplio margen, con calidad metodológica alta, pero fue considerado no transferible por no superar factores críticos subjetivos.

Por otra parte, para la población de inmunización de adultos mayores, el estudio de Shoukat 2024 mostró que la intervención costo efectiva por un bajo margen, con calidad metodológica e índice de transferibilidad alto. Por último, Moghadas 2024 también encontró un escenario costo efectivo por un bajo margen, con calidad metodológica alta aunque fue clasificado como no transferible por no superar factores críticos subjetivos.

En conclusión, la información respecto a evaluaciones económicas en las poblaciones definidas sobre la intervención mostró resultados acotados, que en términos generales la posicionan como costo efectiva en los escenarios y sistemas de salud específicos, con adecuada calidad metodológica, pero presentando resultados variables sobre la transferibilidad de esta información al ambiente sanitario de nuestro país.



1. INTRODUCCIÓN

El virus sincicial respiratorio (VSR) es un virus que se transmite por contacto directo con secreciones respiratorias de una persona infectada o por el contacto con superficies o fómites contaminados y la inhalación de aerosoles. Aunque el VSR se reconoce comúnmente como una causa significativa de morbimortalidad en la población pediátrica, principalmente lactantes, su impacto en adultos está menos caracterizado. La mayoría de los adultos con VSR experimentan infecciones leves del tracto respiratorio superior, sin embargo, en algunos casos se pueden manifestar infecciones graves del tracto respiratorio inferior. Esto ocurre en mayor frecuencia en adultos mayores, pacientes inmunocomprometidos y aquellos con comorbilidades como las cardíacas o pulmonares. No existe un tratamiento específico para este virus, sino que el mismo se centra en el control de la sintomatología y descompensaciones que puedan generar en el caso de pacientes comórbidos (1,2).

Los datos epidemiológicos sobre la infección por VSR en la población adulta son escasos. Se estima que entre 60.000 y 160.000 adultos mayores en Estados Unidos son hospitalizados y entre 6.000 y 10.000 mueren debido a la infección por VSR. La incidencia anual de hospitalización asociada al VSR varía de 44,2 a 58,9 por cada 100.000 adultos, con tasas de hasta 136,9 a 255,6 por cada 100,000 en adultos de ≥ 65 años. La incidencia de hospitalización asociada al VSR aumenta con la edad, siendo las tasas más elevadas en mayores de ≥ 75 años. También son más elevadas en pacientes con comorbilidades como las ya mencionadas (1,2). En Uruguay, el comportamiento de las enfermedades respiratorias refleja una tendencia similar a la observada en otros países de la región al momento actual. Según la vigilancia centinela recabada por el Área de Vigilancia en Salud-DEVISA, la incidencia de infecciones respiratorias agudas graves en personas de 15 años y más en 2024 comenzó con niveles bajos en las primeras semanas, incrementándose considerablemente desde la semana epidemiológica (SE) 18, alcanzando su punto máximo en la SE 21 con una tasa de 10,93 casos por cada 100.000 habitantes. Sin embargo, en el último mes se produjo una reducción en los casos reportados, con una tasa de incidencia de 2,60/100.000 habitantes en la SE 26. Durante este periodo, los virus predominantes de influenza han sido el tipo A(H3N2) y A(H1N1)pdm09. Además, se ha observado un ligero incremento en la actividad del VRS, aunque en niveles inferiores comparado con años anteriores. Por otro lado, la actividad del SARS-CoV-2 ha continuado disminuyendo, manteniéndose en niveles bajos (3).

A nivel internacional se está evaluando la incorporación de la vacunación para el VSR en adultos mayores con riesgo de infección moderada-grave, los cuales comprenden a pacientes con asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y enfermedad cardiovascular, principalmente insuficiencia cardíaca, así como adultos mayores institucionalizados y ancianos frágiles (2).



Por otra parte, teniendo en cuenta el gran impacto que genera la infección por VSR en lactantes y las consecuentes repercusiones en los sistemas de salud, en Uruguay, una de las estrategias comprende la vacunación con palivizumab en niños con determinados criterios de cobertura definidos y financiados por el Fondo Nacional de Recursos (FNR) (4). Además, a nivel internacional se está incorporando la vacunación materna en el tercer trimestre de gestación como una estrategia de inmunización vertical (materno-fetal) contra el VSR, generando de esta manera una protección para los lactantes de hasta 6 meses (5).

2. TECNOLOGÍA SANITARIA

Abrysvo® con código ATC J07BX05, es una vacuna bivalente recombinante contra el VSR. Presenta dos mecanismos de acción, uno a partir de inmunización activa estimulando la respuesta inmune dirigida al antígeno prefusión F del VSR; el otro mecanismo comprende la inmunización pasiva al feto, los anticuerpos generados en personas vacunadas durante el embarazo se transfieren al feto a través de la placenta, ofreciendo protección a los lactantes menores de 6 meses contra la enfermedad del tracto respiratorio inferior y sus formas graves causadas por el VSR. Se comercializa en una presentación que incluye el polvo con el principio activo para reconstituir y una jeringa con su disolvente, una vez reconstituido se administra por vía intramuscular. Esta vacuna se administra en dosis única de 0,5 ml (60 µg de antígeno de prefusión F estabilizado del virus sincicial respiratorio del subgrupo A y 60 µg de antígeno de prefusión F estabilizado del virus sincicial respiratorio del subgrupo B) (6,7).

3. OBJETIVO

Sintetizar la evidencia disponible de evaluaciones económicas (EE) acerca del uso de Abrysvo® en dos poblaciones: embarazadas en comparación a placebo, otra vacuna, anticuerpos monoclonales en recién nacidos y niños hasta 1 año más otra vacuna; y adultos mayores en comparación a otras vacunas o no intervención. Las preguntas guía de la búsqueda se plantean en la [Tabla 1](#).

Tabla 1. Pregunta PICO 1 guía utilizada para la búsqueda bibliográfica.

Participantes	Intervención	Comparación	Outcome
Embarazadas desde la semana 24 de embarazo	Abrysvo®	Placebo	Costos, efectividad/utilidad y RCEI, AIP
		Otra vacuna	
		mAB en RN y niños hasta 1 año	
		Otra vacuna (embarazadas) + mAB en RN y niños hasta 1 año	

Abreviaturas: AIP, análisis de impacto presupuestal; mAB, anticuerpos monoclonales; RCEI, razón costo efectividad incremental; RN, recién nacidos.

Tabla 2. Pregunta PICO 2 guía utilizada para la búsqueda bibliográfica.

Participantes	Intervención	Comparación	Outcome
Adultos mayores de 60 años con/sin comorbilidades	Abrysvo®	No intervención	Costos, efectividad/utilidad y RCEI, AIP
		Otras vacunas disponibles	

Abreviaturas: AIP, análisis de impacto presupuestal; RCEI, razón costo efectividad incremental.



4. METODOLOGÍA

Se realizó la búsqueda según el PR0204.1 de búsqueda bibliográfica, en las bases de datos PubMed, International Network of Agencies for Health Technology Assessment database (INAHTA), National Institute for Health Research (NHS) Centre for Reviews and Dissemination (CRD) y Cost-Effectiveness Analysis Registry (CEA Registry). La misma fue efectuada por dos analistas en el mes de junio de 2024.

Se analizó el riesgo de sesgo de los estudios incluidos según el procedimiento PR0205.1 de análisis crítico.

Estimación de la calidad de la evidencia:

Como resultado del listado de calidad metodológica de Drummond (8), se realizó una puntuación ponderada de la calidad de los estudios, asignándoles una valoración en los siguientes niveles:

- 0% a 49%: Calidad baja
- 50% a 69%: Calidad media
- 70% a 89%: Calidad alta
- 90% a 100%: Calidad muy alta

Estimación de transferibilidad de la evidencia:

Se utilizó la herramienta elaborada por Antoñanzas (9) y se adaptó al contexto uruguayo, la cual consiste en un índice en dos fases para medir el grado de transferibilidad de los resultados de los estudios de evaluación económica de tecnologías sanitarias. En la primera fase, se consideran factores objetivos (críticos y no críticos) para obtener un índice de transferibilidad objetivo (IT1), el cual puede evaluar la validez interna de los estudios. En la segunda fase, mediante un índice más específico de transferibilidad subjetivo (IT2), compuesto por factores críticos y no críticos, se estimó si presentan elementos adecuados para su aplicación en un contexto diferente del considerado en el estudio original (y potencialmente al sistema de salud uruguayo). Ambos índices se combinan para obtener un índice de transferibilidad general. Las ponderaciones de transferibilidad global asignan valores porcentuales:

- 0% a 49%: Transferibilidad baja
- 50% a 69%: Transferibilidad media
- 70% a 89%: Transferibilidad alta
- 90% a 100%: Transferibilidad muy alta

En el caso de que no cumpla con algún factor crítico (objetivo o subjetivo) el estudio es catalogado como no transferible.



Los términos de búsqueda empleados en cada base de datos se presentan a continuación:

Tabla 3. Términos de búsqueda empleados en las distintas bases de datos.

Base de datos	Términos de búsqueda	Resultados
PubMed	<i>(Abrysvo OR Bivalent Prefusion F Vaccine) AND (Cost Benefit Analysis OR Cost Effectiveness Analysis OR Cost Utility Analysis OR Economic evaluation OR Pharmacoeconomics OR Economics)</i>	6
INAHTA	<i>(abrysvo) OR (Bivalent Prefusion F Vaccine)</i>	0
CRD	<i>RSV vaccine OR respiratory syncytial virus vaccine</i>	2
CEA Registry	<i>“RSV vaccine” OR “respiratory syncytial virus vaccine”</i>	5
Total		13

Abreviaturas: CEA, Cost-Effectiveness Analysis; CRD, Centre for Reviews and Dissemination; INAHTA, International Network of Agencies for Health Technology Assessment database.

De manera complementaria se buscaron resultados de EE particulares provenientes de agencias de evaluación de tecnologías sanitarias de referencia a nivel mundial, como: Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA), Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria de Argentina (IECS), Institute for Clinical & Economic Review (ICER), National Institute for Health and Care Excellence del Reino Unido (NICE), Canada's Drug Agency (CDA-AMC), Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud (RedETS), Institute for Quality and Efficiency in Health Care (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen) (IQWiG), Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS).

Con respecto a las políticas de cobertura de la tecnología evaluada en la indicación propuesta, las búsquedas se realizaron de manera consecutiva en sitios de referencia de Uruguay, Latinoamérica y resto del mundo. Para la evaluación de políticas de cobertura en sistemas de salud se consultó en Formulario Terapéutico de Medicamentos (FTM) y Fondo Nacional de Recursos (FNR) para Uruguay. En Latinoamérica, se consultó sitios de Argentina (Ministerio de Salud de la Nación, Programa Médico Obligatorio, Superintendencia de Servicios de Salud, Sistema Único de Reintegro por Gestión de Enfermedades), Chile (Ministerio de Salud), Brasil (Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – CONITEC) y Colombia (Plan Obligatorio de Salud). Con respecto a agencias del resto del mundo, en Alemania, se consultó en el Comité Conjunto Federal; en Australia, el Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS); en Canadá, la Canada's Drug Agency (CDA-AMC); en Francia, la Alta Autoridad de Salud (HAS); y en Reino Unido (NICE).

5. RESULTADOS

5.1 EVIDENCIAS SOBRE EVALUACIONES ECONÓMICAS

A partir de la búsqueda de evaluaciones económicas se obtuvieron 13 resultados. De estos, ninguno fue eliminado por encontrarse duplicado. Los 13 estudios fueron clasificados como incluidos o excluidos a partir de la lectura de título y resumen. No se identificaron revisiones sistemáticas. Los 5 estudios incluidos resultaron análisis de costo efectividad. Se analizó la validez de los 5 estudios y todos fueron incluidos.

En la [Figura 1](#) se presenta el diagrama PRISMA de la búsqueda y selección de revisiones y evaluaciones económicas. En la [Tabla 3 y 4](#) de esta sección se presentan los resultados y características de los estudios incluidos.

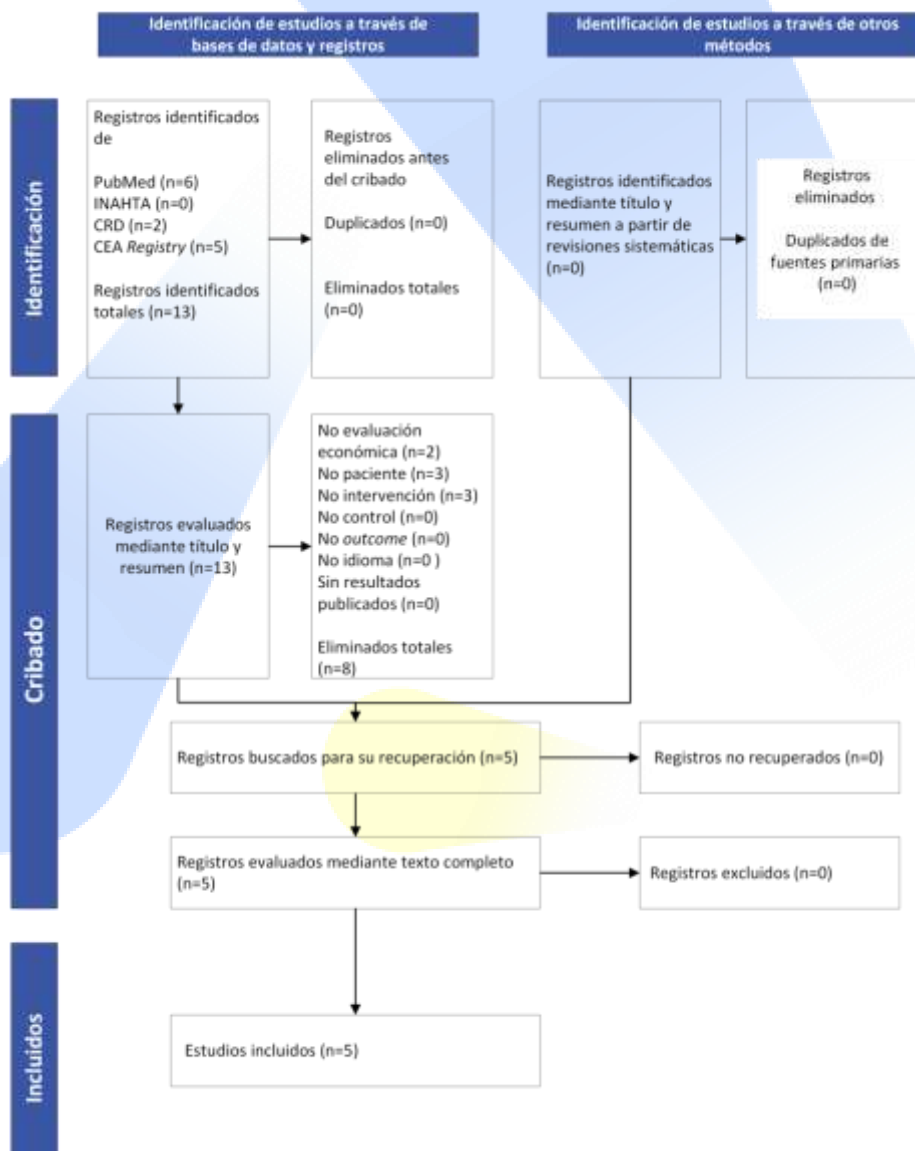


Figura 1. Diagrama PRISMA de la búsqueda y selección de revisiones y evaluaciones económicas.



5.1.1 Descripción tabulada cualitativa y cuantitativa de la evidencia

A continuación, se muestra la información cualitativa resumida contenida en los trabajos seleccionados considerando los ítems de evaluación de herramienta de calidad de Drummond.

Tabla 4. Resumen de características de los estudios incluidos.

	Aldean (2024) España (10)	Ishiwada (2024) Japón (11)	Moghadas (2024) EEUU (12)	Shoukat (2024) Canadá (13)	Wang (2023) China (14)
Tipo de estudio	Costo efectividad	Costo efectividad	Costo efectividad	Costo efectividad y AIP	Costo efectividad
Participantes	Mujeres embarazadas	Mujeres embarazadas	Adultos ≥ 60 de EE. UU.	Adultos mayores a 60 años	Mujeres embarazadas
Intervención	Abrysvo	Abrysvo (en la embarazada) + palivizumab (en el niño)	Arexvy / Abrysvo / Arexvy+Abrysvo	Abrysvo/Arexvy	Abrysvo/Arexvy
Control	No intervención	Palivizumab (en el niño)	No intervención	No intervención	No intervención
Outcome	Costos, AVAC, RCEI	Costos, AVAC, RCEI, PPD máximo	Costos, AVAC, RCEI, PPD máximo	Costos, AVAC, RCEI, PPD máximo	Costos directos, AVAC perdidos, RCEI
Perspectiva	Sistema Nacional de Salud de España	Pagador Social	Social	Sistema de Salud y Social	Salud Pública Hong Kong
Horizonte temporal	Una temporada de VSR	De por vida	Una temporada de VSR después de la vacunación	Dos temporadas de VSR después de la vacunación	2 años
Tasa de descuento	3% anual	2%	3%	1,5%	3%
Modelo de decisión	Markov (n=360,633 bebés nacidos de 355,250 mujeres)	Markov	Modelo de simulación de eventos discretos (100.000 adultos)	Modelo de simulación de eventos discretos (100.000 participantes)	Árbol de decisión
Análisis de sensibilidad	ASP (1000 simulaciones, 99%); ASD (ASU de ciertas variables en un rango de ± 25%)	ASD	ASD	ASD	ASD; ASP (10.000 iteraciones, 97,66%)

Abreviaturas: AIP, Análisis de impacto presupuestal; ASD, Análisis de sensibilidad determinístico; ASP, Análisis de sensibilidad probabilístico; ASU, Análisis de sensibilidad univariado; AVAC, Años de vida ajustados por calidad; PPD, Precio por dosis; RCEI, Razón costo efectividad incremental; VSR, Virus sincicial respiratorio.



A continuación, se muestra la información cuantitativa resumida contenida en los trabajos seleccionados considerando los ítems de evaluación de herramienta de calidad de Drummond.

Tabla 5. Resultados de costos, efectos y RCEI.

	Aldean (2024) España (10)	Ishiwada (2024) Japón (11)
AVAC (I vs C)	10.529.537 vs. 10.528.986	30.804.758,0 vs. 30.804.329,6
Moneda, año de costo	EUR, 2023	USD, 2022
Costo (I vs C)	130.960.000 vs. 132.760.000	Pagador: 342.400.000 vs. 326.100.000
		Social: 421.400.000 vs. 406.300.000
RCEI informado	Dominante	Pagador: 38.043/AVAC
		Social: 35.301/AVAC
Umbral	25.000/AVAC	38.051,75/AVAC*
Costo efectividad	-	Sí (BM)

Abreviaturas: AVAC, Años de vida ajustados por calidad; BM, bajo margen; C, comparación; I, intervención; RCEI, Razón costo efectividad incremental; USD, dólar estadounidense.

*USD 1= JPY 131,4.

Tabla 5 (Continuación). Resultados de costos, efectos y RCEI.

	Moghadas (2024) * EE. UU. (12)	Shoukat (2024) ** Canadá (13)
Δ AVAC (I vs C)	56,71 (55,82 a 57,67)	7,97
Moneda, año de costo	USD, 2023	CAD, 2023
Δ Costo (I vs. C)	USD 5.368.121 (5.321.784 a 5.416.761)	397.176
PPD máximo	USD 118	CAD 137
RCEI informado	USD 94.651/AVAC (92.275 a 96.913)	CAD 49.806 /AVAC
Umbral	USD 95.000/AVAC	CAD 50.000/AVAC
Costo efectividad	Sí (BM)	Sí (BM)

Abreviaturas: AM, amplio margen; AVAC, Años de vida ajustados por calidad; BM, bajo margen; C, comparación; I, intervención; RCEI, Razón costo efectividad incremental; USD, dólar estadounidense.

*Se presenta únicamente Abrysvo vs. No intervención para el escenario S1



** Se presenta únicamente Abrysvo vs. No intervención para el escenario S1 con perfiles de eficacia de vacunas sigmoidales y perspectiva social.

Tabla 5 (Continuación). Resultados de costos, efectos y RCEI.

	Wang (2023) China (14)
Pérdida de AVAC por persona	0,001480
Moneda, año de costo	USD, 2022
Costos directos por persona	25%: USD 41
	50%: USD 89
	75%: USD 89
	100%: USD 113
RCEI informado	25%: 26.209/AVAC
	50%: 63.441/AVAC
	75%: 100.674/AVAC
	100%: 137.907/AVAC
Umbral	49.594/AVAC (1 PBI per cápita)
Costo efectividad	Sí (para 25%) (AM)*

Abreviaturas: AM, amplio margen; AVAC, años de vida ajustados a calidad; PBI, producto bruto interno; USD, dólar estadounidense.

*Se utilizó de referencia el precio de la vacuna en EE. UU en 4 niveles (25%, 50%, 75% y 100%).

5.1.2 Descripción narrativa complementaria de la evidencia resultados de calidad metodológica y transferibilidad

A continuación, se brinda un detalle narrativo adicional a los resultados de la información contenidos en la sección previa. Además, se presenta la estimación de la calidad y de transferibilidad de la evidencia por cada estudio.

Aldean 2024 (10)

Estudio de costo efectividad que evaluó la vacunación materna con la vacuna VSRpref (Abrysvo®) para prevenir el VSR en lactantes desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud (SNS) de España. Emplea un modelo de cohorte hipotética y un proceso tipo Markov para simular los resultados clínicos y económicos relacionados con las infecciones por VSR en recién nacidos durante su primer año de vida. A través del modelo se calculó la reducción en los casos atendidos médicamente por VSR, incluidas hospitalizaciones, visitas a emergencias y consultas en atención primaria, así como las muertes relacionadas con el VSR. Además, se calcularon los AVAC ganados y los ahorros en costos. El análisis consideró solo los costos médicos directos en EUR de 2023 y



aplicando una tasa de descuento del 3% a los costos y resultados futuros, en línea con las recomendaciones locales para la evaluación económica de tecnologías sanitarias.

El estudio incluyó a 360.633 recién nacidos durante un año, basándose en datos del Instituto Nacional de Estadística de España de 2019. La efectividad de la vacuna se basó en datos del ensayo clínico MATISSE. Los costos directos considerados incluyeron hospitalización, atención de emergencia, atención primaria, el costo de la vacunación y su administración.

El análisis de sensibilidad, que incluyó variaciones determinísticas y probabilísticas, evaluó la robustez del modelo frente a cambios en la incidencia de la enfermedad, la efectividad de la vacuna, la mortalidad y los costos. Los resultados mostraron que un programa de vacunación materna con una cobertura del 70% es una opción dominante frente a la no intervención, resultando en ahorros directos de 1,8 millones de EUR anuales y un aumento de 551 años de vida ajustados a calidad (AVAC). El estudio estableció un umbral de disposición a pagar (DAP) de 25.000/AVAC ganado para evaluar la costo efectividad de la vacunación materna en comparación con la no intervención. El análisis de sensibilidad probabilístico (ASP) mostró que la inmunización materna fue costo efectiva en el 99% de las iteraciones y dominante en el 63% de ellas, lo que refuerza la robustez de estos hallazgos.

- **Estimación de la calidad de la evidencia:** Calidad muy alta 94,5%.
- **Estimación de transferibilidad de la evidencia:** Transferibilidad objetiva muy alta (IT1 92,7%), transferibilidad subjetiva alta (IT2 87,5%), transferibilidad general alta (89,5%).

Ishiwada 2024 (11)

Estudio realizado en Japón de costo efectividad que tiene como objetivo evaluar la rentabilidad de la profilaxis de la nueva vacuna Abrysvo® (administrada en la embarazada) en combinación con el anticuerpo palivizumab (administrado al niño), en comparación con solo palivizumab administrado en el niño, para la prevención del VSR. Se adoptaron dos perspectivas diferentes, siendo estas la del pagador y la social. Se utilizó un modelo de Markov, con un horizonte temporal de por vida, y una tasa de descuento del 2%. Los análisis de sensibilidad que se realizaron fueron ASP y análisis de sensibilidad determinístico (ASD).

Los *outcomes* económicos de interés fueron los costos totales, AVAC y la razón costo efectividad incremental (RCEI). Todos los costos fueron convertidos de JPY a USD del año 2022. Los AVAC fueron de para la intervención 30.804.758,0 y de 30.804.329,6 para el control. En la perspectiva del pagador la combinación de Abrysvo® y palivizumab presentó un costo total de USD 342.400.000, mientras que solo palivizumab fue de USD 326.100.000, en cambio, en la perspectiva social los costos totales fueron de USD



421.400.000 vs. USD 406.300.000, respectivamente. Respecto a la RCEI, para la perspectiva del pagador fue de USD 38.043/AVAC, estando por debajo del umbral de DAP por un bajo margen, ya que el umbral es de USD 38.051,75/AVAC.

En este estudio se tienen en cuenta varias limitaciones, estas son: no se consideraron las reducciones de asma bronquial y otras complicaciones por la vacuna Abrysvo® y palivizumab como medidas de resultado, ni se incluyeron los eventos adversos de la vacuna y palivizumab en el análisis. Además, se utilizaron valores epidemiológicos obtenidos antes de la pandemia de COVID-19, que pueden no reflejar la situación actual. Los autores declaran que estas limitaciones deben ser evaluadas en futuros análisis de costo efectividad para comprender mejor su impacto en los resultados epidemiológicos y económicos.

- **Estimación de la calidad de la evidencia:** Calidad alta 82,7%.
- **Estimación de transferibilidad de la evidencia:** Transferibilidad objetiva alta (88,7%), transferibilidad subjetiva alta (70,0%), transferibilidad general alta (76,9%).

Moghadás 2024 (12)

Estudio de costo efectividad que evalúa la rentabilidad y los beneficios para la salud de dos vacunas basadas en la proteína F de prefusión (Arexvy® y Abrysvo®), autorizadas por la FDA, para proteger a los adultos mayores contra el VSR en los Estados Unidos. Debido a que la intervención de interés es Abrysvo®, solo se reportan los resultados relacionados a este.

Para realizar esta evaluación, se utilizó un modelo de simulación de eventos discretos con una población de 100.000 adultos mayores de 60 años en los Estados Unidos, estratificados en grupos por edad. El modelo incluyó la incidencia de casos de VSR atendidos médicamente, visitas ambulatorias, hospitalizaciones y admisiones en unidades de cuidados intensivos (UCI). Los costos de los resultados relacionados con el VRS fueron considerados tanto en términos directos (visitas a la consulta, visitas a urgencias y hospitalizaciones) como indirectos (pérdida de productividad debido a la enfermedad y mortalidad). Todos los costos se ajustaron a USD de 2023.

El horizonte temporal principal considerado en el análisis fue de una temporada de VSR, aunque también se evaluó un horizonte de dos temporadas para considerar la eficacia de la vacuna reportada durante un período de 24 meses. Se aplicó una tasa de descuento anual del 3% para ambos horizontes temporales.

Se analizaron dos escenarios de vacunación: S1 con una cobertura del 66%, similar a la cobertura promedio de la vacuna contra la influenza en la población de adultos mayores, y S2 con una cobertura del 100%. La eficacia de las vacunas Arexvy® y Abrysvo® se basó en datos de ensayos clínicos, considerando dos perfiles de decaimiento de la eficacia (sigmoidal y lineal).



El análisis de sensibilidad incluyó diferentes umbrales de disposición a pagar por AVAC ganado (USD 80.000, USD 95.000 y USD 120.000), variaciones en los costos por dosis de la vacuna (entre USD 50 y USD 500), y diferentes niveles de cobertura de vacunación. Este análisis mostró que la rentabilidad de las vacunas Arexvy® y Abrysvo® es sensible a los supuestos sobre la eficacia de la vacuna y los costos por dosis.

Los resultados de la RCEI para el escenario S1 únicamente con Abrysvo®, fueron de USD 94.651 por AVAC ganado. En el escenario S2 con una cobertura del 100%, la RCEI para Abrysvo® solo fue de USD 94.471 por AVAC ganado.

El análisis de costo efectividad mostró que, con un umbral de DAP de USD 95.000 por AVAC, los programas de vacunación fueron costo efectivos para un precio por dosis máximo de USD 118 para Abrysvo® en el primer año. Extender el horizonte a dos temporadas de VSR aumentó el precio por dosis máximo a USD 245 para Abrysvo®, indicando una mayor rentabilidad a largo plazo. El impacto presupuestario para una cobertura del 66% osciló entre USD 6,48 y USD 6,78 mil millones, mientras que con una cobertura del 100% el impacto presupuestario osciló entre USD 9,67 y USD 10,65 mil millones.

- **Estimación de la calidad de la evidencia:** Calidad alta 74,0%.
- **Estimación de transferibilidad de la evidencia:** No transferible (no superó alguno de los factores críticos subjetivos).

Shoukat 2024 (13)

Este estudio evaluó la relación costo efectividad de las vacunas Arexvy® y Abrysvo® y el impacto presupuestario en un programa de vacunación de una sola dosis financiado públicamente en Ontario y tuvo como participantes objetivo a los residentes de hogares de cuidados a largo plazo (*long-term care hospitals - LTCHs*). Además, evaluó un programa ampliado que incluye a los adultos mayores que viven en la comunidad. Para ello, se parametrizó un modelo de simulación de eventos discretos con la carga de la enfermedad del VRS, incluyendo atención ambulatoria, hospitalización y muerte entre adultos de 60 años o más en Ontario, Canadá. Teniendo en cuenta los costos directos e indirectos (en dólares canadienses de 2023) asociados con los resultados relacionados con el VRS, calcularon el beneficio monetario neto utilizando AVAC incrementales, la RCEI y determinaron el rango de precio por dosis (PPD) para que los programas de vacunación sean costo efectivos desde las perspectivas de la atención médica y la sociedad durante dos temporadas de VSR.

Como resultados, y utilizando un umbral de DAP de CAD 50.000/AVAC, se encontró que, vacunar al 90% de los residentes en LTCHs con Abrysvo® sería costo efectivo desde una perspectiva social para un PPD de hasta CAD 177, produciendo un valor medio de RCEI de CAD 49.977 (IC 95%: 47.290 a 52.696) por AVAC ganado con un impacto presupuestario de dos años de CAD 505.157 por 100.000 adultos mayores. Ampliando



el programa para incluir a los adultos mayores que viven en la comunidad con una cobertura del 74%, similar a la vacunación contra la influenza, Abrysvo® sigue siendo costo efectivo para un PPD de hasta CAD 143, con un valor medio de RCEI de CAD 49.175 (IC 95%: 47.659 a 50.781) por AVAC ganado y un impacto presupuestario de dos años de CAD 8.775.157. En comparación con el escenario sin vacunación, el programa ampliado resultó en una reducción del 61,2% % en hospitalizaciones relacionadas con el VRS.

Vacunar a los residentes de LTCHs contra la enfermedad del VRS podría ser costo efectivo dependiendo del PPD; extender el programa a los adultos mayores que viven en la comunidad proporcionaría beneficios para la salud, evitando costos significativos de atención médica directa y pérdidas de productividad.

El modelo de estudio tiene varias limitaciones a considerar: el enfoque adopta una estructura de eventos discretos sin involucrar la dinámica compleja de la transmisión de enfermedades; las estimaciones de la productividad no de mercado (es decir, realizar actividades domésticas, cuidar a otros y ayudar a las personas y servicios de voluntariado) no estaban disponibles para el estudio población en Ontario; los resultados se basan en estimaciones de eficacia de la vacuna durante los períodos de seguimiento de dos temporadas de VSR. Además, no se consideraron las reacciones adversas a las vacunas ni las reacciones a largo plazo, secuelas de la infección por VRS que pueden afectar el análisis. Finalmente, no tuvo en cuenta costos indirectos adicionales atribuidos a gastos de bolsillo, o pérdidas de productividad debido al cuidado informal proporcionado por familias de pacientes que viven en la comunidad.

- **Estimación de la calidad de la evidencia:** Calidad alta 76,0%.
- **Estimación de transferibilidad de la evidencia:** Transferibilidad objetiva muy alta (92,7%), transferibilidad subjetiva alta (87,5%), transferibilidad general alta (89,5%).

Wang 2023 (14)

Tiene como objetivo evaluar la relación costo efectividad de dos nuevas vacunas para la prevención del VSR (Abrysvo® y Arexvy®) en adultos mayores a 60 años utilizando la perspectiva del sistema de salud pública de Hong Kong, en comparación a no vacunación. Debido a que la intervención de interés es Abrysvo®, solo se reportan los resultados relacionados a este.

Se utilizó un modelo de decisión de árbol a dos años para examinar los resultados de una única vacunación contra el VRS (Abrysvo® o Arexvy®) en comparación con ninguna vacunación. Los *outcomes* primarios de interés fueron los costos médicos directos, la pérdida de AVAC y la RCEI. Como las vacunas estudiadas aún no están comercializadas en Hong Kong, el análisis utilizó como referencia los precios de las vacunas contra el VRS en EE. UU. en 4 niveles diferentes (25%, 50%, 75%, 100%). Se realizó un ASP, teniendo este un resultado de 97,66%. El umbral de DAP fue establecido como 1 PBI per cápita,



siendo USD 49.594/AVAC. En cuanto a los valores de las RCEIs, para el 25% del precio en EE. UU. fue de USD 26.209/AVAC (por debajo del umbral), mientras que las RCEIs del 50%, 75% y 100% fueron USD 63.441/AVAC, USD 100.674/AVAC y USD 137.907/AVAC respectivamente. Debido a estos valores, se concluye que Abrysvo® sería costo efectiva solamente en el caso de que el valor fuera el 25% del valor que tiene en EE.UU.

En cuanto a las limitaciones del estudio, una de estas es que la búsqueda de insumos no fue sistemática, por lo que se podrían haber omitido datos relevantes. También se utilizaron datos extranjeros en ausencia de datos locales, lo que podría afectar la aplicabilidad de los resultados en Hong Kong, como también los niveles de precio de la vacuna se basaron en precios de EE. UU. debido a la falta de información local.

- **Estimación de la calidad de la evidencia:** Calidad alta 82,2%.
- **Estimación de transferibilidad de la evidencia:** No transferible (no superó alguno de los factores críticos subjetivos).



5.2 INFORMES ECONÓMICOS EN AGENCIAS DE REFERENCIA

No se encontró evidencia en ninguno de los centros de referencia en los que se realizó la búsqueda.

5.3 POLÍTICAS DE COBERTURA

Francia: El 13 de junio de 2024, la HAS publicó una recomendación de la vacuna Abrysvo® en mujeres embarazadas para prevención de VSR en lactantes. Debido al posible riesgo de nacimientos prematuros y la falta de datos sobre eficacia en recién nacidos, se recomienda administrarla solo entre las semanas 32 y 36 de embarazo. Resalta la importancia de las medidas de barrera complementarias y una farmacovigilancia reforzada para documentar el riesgo de parto prematuro. La HAS afirma que este dictamen podría revisarse según nuevos resultados de estudios y datos de farmacovigilancia (15).

Por otra parte, el 4 de julio de 2024, la HAS publicó una recomendación sobre la vacuna Abrysvo® para la prevención del virus respiratorio sincicial (VRS) en adultos mayores de 60 años, en la cual recomienda la vacunación estacional con Abrysvo® en personas de 75 años o más y en aquellas de 65 años o más con patologías respiratorias crónicas (como EPOC) o cardíacas (como insuficiencia cardíaca). También sugiere la coadministración de Abrysvo® con la vacuna contra la gripe estacional. Se destaca la necesidad de reevaluar esta recomendación a medida que se disponga de nuevos datos de ensayos clínicos, datos sobre la eficacia de las vacunas y datos de farmacovigilancia (16).

España: El 23 de octubre de 2023, el Ministerio de Sanidad emitió un documento de “Acuerdos de la comisión interministerial de precios de los medicamentos”, en el cual está incluido Abrysvo®, aunque declaran que no son acuerdos efectivos hasta que sean incluidos en una resolución definitiva. Con respecto a Abrysvo®, la comisión propone la inclusión de este en la prestación farmacéutica en el caso de protección pasiva frente a la enfermedad del tracto respiratorio inferior causada por el VSR en los lactantes desde el nacimiento hasta los 6 meses de edad tras la inmunización materna durante el embarazo. Se afirma que las recomendaciones de uso serán establecidas por la Comisión de Salud Pública y serán adaptadas anualmente para su utilización dentro de la prestación farmacéutica (17).

No se encontraron otras políticas de cobertura complementarias en los restantes sitios citados en la metodología que incluyan Abrysvo® para el tratamiento de las poblaciones estudiadas.



6. CONCLUSIONES

En cuanto a los estudios encontrados relacionados al uso de Abrysvo[®], los mismos muestran a la intervención como una estrategia costo efectiva o dominantes para ambas poblaciones.

Los estudios relacionados a la inmunización de mujeres embarazadas fueron Aldean 2024, Ishiwada 2024 y Wang 2023. De estos estudios, Aldean 2024 obtuvo resultados dominantes, Ishiwada 2024 fue costo efectivo por un bajo margen y Wang 2023 fue costo efectivo por un amplio margen para el escenario de 25% del costo la vacuna de EE. UU. Respecto a las calidades metodológicas de estos estudios fueron muy alta para Aldean 2024 (94,5%), alta para Ishiwada 2024 (82,7%) y también para Wang 2023 (82,2%). Wang 2023 no fue considerado transferible por no superar algún factor crítico subjetivo, y Aldean 2024 e Ishiwada 2024 presentaron índices de transferibilidad general altas (89,5% y 76,9% respectivamente).

Por otro lado, los estudios relacionados a la población de inmunización de adultos mayores fueron Moghadas 2024 y Shoukat 2024, resultando ambos como costo efectivos por un bajo margen. Respecto a la calidad metodológica, ambos presentaron una calidad alta (74,0% y 76,0% respectivamente). Moghadas 2024 no fue considerado transferible por no superar algún factor crítico subjetivo y Shoukat 2024 presentó un índice de transferibilidad general alto, de 89,5%.

No se encontraron informes económicos en agencias de referencia, y en cuanto a la información sobre cobertura únicamente Francia y España presentan en relación al uso de Abrysvo en prevención de virus sincicial respiratorio en estrategias de inmunización en mujeres embarazadas. Recientemente, la HAS de Francia publicó una recomendación sobre la vacuna Abrysvo[®] para la prevención del virus respiratorio sincicial (VRS) en adultos mayores de 60 años, en la cual recomienda la vacunación estacional con Abrysvo[®] en personas de 75 años o más y en aquellas de 65 años o más con patologías respiratorias crónicas (como EPOC) o cardíacas (como insuficiencia cardíaca).



REFERENCIAS

1. MG Ison, H Nam. Respiratory syncytial virus infection in adults. UpToDate, Connor RF (Ed), Wolters. [Online]. Acceso 13 de junio de 2024. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/respiratory-syncytial-virus-infection-in-adults?search=vacuna%20vrs&source=search_result&selectedTitle=1%7E34&usage_type=default&display_rank=1.
2. Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC). RSV in Older Adults and Adults with Chronic Medical Conditions. [Online].; 12 de abril de 2024. Acceso 13 de junio de 2024. Disponible en: <https://www.cdc.gov/rsv/high-risk/older-adults.html#:~:text=When%20an%20adult%20gets%20an,that%20makes%20it%20hard%20to.>
3. Ministerio de Salud Pública (MSP). Situación actual de infecciones respiratorias agudas en Uruguay - Semana epidemiológica 26 (2024). [Online].; 02 de julio de 2024. Acceso 03 de julio de 2024. Disponible en: <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/comunicacion/noticias/situacion-actual-irag-uruguay-2024>.
4. Fondo Nacional de Recursos (FNR). Tratamiento del Virus Sincicial Respiratorio con Palivizumab. Normativa de cobertura. [Online].; Junio 2016. Acceso 13 de junio de 2024. Disponible en: https://www.fnr.gub.uy/wp-content/uploads/2012/08/n_trat_vrs.pdf.
5. Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC). Healthcare Providers: RSV Vaccination for Pregnant People. [Online].; 29 de septiembre de 2023. Acceso 13 de junio de 2024. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/rsv/hcp/pregnant-people.html#:~:text=Pregnant%20people%20should%20get%20a,RSV%20monoclonal%20antibody%20is%20recommended.>
6. Pfizer. Abrysvo vacuna bivalente contra el virus sincicial respiratorio (recombinante).. [Online].; 21 de agosto de 2023. Acceso 13 de junio de 2024. Disponible en: [https://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=20032#:~:text=Inmunizaci%C3%B3n%20de%20personas%20a%20partir,virus%20sincicial%20respiratorio%20\(VSR\).](https://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=20032#:~:text=Inmunizaci%C3%B3n%20de%20personas%20a%20partir,virus%20sincicial%20respiratorio%20(VSR).)
7. Centro de información de medicamentos (CIMA). Agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS). Abrysvo, INN-respiratory syncytial virus vaccine (bivalent, recombinant). [Online]. Acceso 13 de junio de 2024. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/p/1231752001/P_1231752001.html.pdf.
8. Drummond MF, Jefferson TO. uidelines for authors and peer reviewers of economic submissions to the BMJ. The BMJ Economic Evaluation Working Party. BMJ. BMJ. 1996 Aug 3;313(7052):275-83. doi: 10.1136/bmj.313.7052.275.
9. Antoñanzas AF, Juárez C, Hutter F, Lorente R, Pinillos M, Rodríguez R. LA TRANSFERIBILIDAD DE LOS RESULTADOS DE LA EVALUACIÓN ECONÓMICA DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS.



[Online].; 2007.. Disponible en:

<https://archivo.alde.es/encuentros.alde.es/anteriores/xeea/trabajos/a/pdf/089.pdf>.

10. Álvarez Aldean J, Rivero Calle I, Rodríguez Fernández R, Aceituno Mata S, Bellmunt A, Prades M, et al. Cost-effectiveness analysis of maternal immunization with RSVpreF vaccine for the prevention of respiratory syncytial virus among infants in Spain. *Infect Dis Ther*. Jun;13(6):1315-1331. doi: 10.1007/s40121-024-00975-6.
11. Ishiwada N, Akaishi R, Kobayashi Y, Togo K, Yonemoto N, Matsuo M, et al. Cost-effectiveness analysis of maternal respiratory syncytial virus vaccine in protecting infants from RSV infection in Japan. *Infect Dis Ther*. 2024 Jul;13(7):1665-1682. doi: 10.1007/s40121-024-01000-6.
12. Moghadas SM, Shoukat A, Bawden CE, Langley JM, Singer BH, Fitzpatrick MC, et al. Cost-effectiveness of prefusion F protein-based vaccines against respiratory syncytial virus disease for older adults in the United States. *Clin Infect Dis*. 2024 May 15;78(5):1328-1335. doi: 10.1093/cid/ciad658.
13. Shoukat A, Bawden CE, Röst G, LeBlanc JJ, Galvani AP, Langley JM, et al. Impact and cost-effectiveness analyses of vaccination for prevention of respiratory syncytial virus disease among older adults in Ontario: A Canadian Immunization Research Network (CIRN) study. *Vaccine*. 2024 Mar 7;42(7):1768-1776. doi: 10.1016/j.vaccine.2024.02.041.
14. Wang Y, Fekadu G, You JHS. Comparative Cost-Effectiveness Analysis of Respiratory Syncytial Virus Vaccines for Older Adults in Hong Kong. *Vaccines (Basel)*. 2023 Oct 17;11(10):1605. doi: 10.3390/vaccines11101605.
15. Haute Autorité de Santé (HAS). Recomendación vacunal contra las infecciones por VRS en mujeres embarazadas. [Online].; 2024. Acceso 2 de julio de 2024. Disponible en: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3505344/fr/recommandation-vaccinale-contre-les-infections-a-vrs-chez-les-femmes-enceintes.
16. Haute Autorité de Santé (HAS). Estrategia vacunal para la prevención de la infección por VRS en adultos mayores de 60 años. [Online].; 2024. Acceso 10 de julio de 2024. Disponible en: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3460918/fr/strategie-vaccinale-de-prevention-des-infections-par-le-vrs-chez-l-adulte-age-de-60-ans-et-plus.
17. Ministerio de Sanidad (HAS). Acuerdos de la Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos. [Online].; 2023. Acceso 2 de julio de 2024. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/farmacia/precios/comisionInterministerial/acuerdosNotasInformativas/docs/ACUERDOS_CIPM_238.pdf.