

Recomendación del CAVEI sobre incorporación de un anticuerpo monoclonal para inmunización pasiva contra virus respiratorio sincicial en lactantes en el Programa Nacional de Inmunizaciones

El CAVEI responde a la solicitud del Programa Nacional de Inmunizaciones (PNI) del Ministerio de Salud (MINSAL) recibida el 04 de julio de 2023 para evaluar la incorporación de un nuevo anticuerpo monoclonal de vida media prolongada contra el virus respiratorio sincicial en este Programa. En el presente documento, el CAVEI analiza la evidencia disponible sobre eficacia y seguridad del anticuerpo monoclonal nirsevimab, antecedentes sobre costo efectividad y recomendaciones internacionales.

Antecedentes:

El virus respiratorio sincicial (VRS) pertenece al género *Orthopneumovirus* de la familia *Pneumoviridae* (1). Es un virus ARN de hebra simple de polaridad negativa, nucleocápside helicoidal y manto en el cual se insertan dos proteínas virales, G y F. Existen dos subgrupos antigénicos, VRS A y VRS B, y en cada uno de ellos hay distintos genotipos. Su genoma codifica para 11 proteínas, entre ellas la de mayor variabilidad -la proteína G-, y la más conservada -la proteína F-. Ambas generan anticuerpos neutralizantes y participan en el proceso de ingreso del virus a la célula, donde la proteína G es el ligando viral y la proteína F la responsable de la fusión del manto viral a la membrana celular. La proteína F se activa después de un proceso de proteólisis y conformación de un trímero, denominado estado de prefusión, que cambia a un estado de posfusión tras la interacción con el receptor celular (2).

El virus se transmite por contacto directo por secreciones respiratorias de una persona infectada o por el contacto con superficies o fómites contaminados y la inhalación de aerosoles. Es una causa frecuente de infección del tracto respiratorio inferior como bronquiolitis y neumonías donde los lactantes prematuros, adultos mayores e inmunocomprometidos tienen un mayor riesgo de desarrollar una enfermedad grave. No se dispone de un tratamiento antiviral específico efectivo para la infección por VRS, por lo que las medidas de soporte basadas en hidratación, oxígeno suplementario, fisioterapia respiratoria y ventilación mecánica constituyen las estrategias de manejo médico del paciente según lo requiera (2).

Durante el tercer trimestre del embarazo se produce transferencia pasiva de anticuerpos contra el VRS a través de la placenta y podrían brindar cierta protección contra la enfermedad por VRS durante aproximadamente 3 a 6 meses después del nacimiento. Sin embargo, los niveles de anticuerpos maternos contra el VRS al nacer pueden variar y disminuir rápidamente después del nacimiento (3).

Para profilaxis inmunitaria pasiva se dispone de palivizumab; un anticuerpo monoclonal que está indicado para la prevención de las enfermedades graves del tracto respiratorio inferior que requieren hospitalización, producidas por el VRS en niños con alto riesgo de enfermedad grave. Su uso es limitado debido a su alto costo y a la necesidad de inoculación de dosis múltiples (2,4). En Chile, actualmente, su uso está señalado en el “*Protocolo 2019: Profilaxis de la infección del virus respiratorio sincicial con palivizumab para prematuros menores de*

32 semanas y lactantes menores de 1 año con cardiopatías congénitas hemodinámicamente significativas” para el otorgamiento de las prestaciones que cuentan con el Sistema de Protección Financiera para Diagnósticos y Tratamientos de Alto Costo (Ley 20.850), del Ministerio de Salud (5). Este protocolo indica el uso de palivizumab en lactantes prematuros menores de 32 semanas de edad gestacional o lactantes con un peso menor a 1.500 g al nacer, menores de 1 año de edad cronológica y su hermano gemelo y lactantes menores de 1 año con cardiopatías congénitas hemodinámicamente significativas no resueltas o cardiopatía cianótica secundaria a cardiopatía de alta complejidad (5).

Situación epidemiológica global

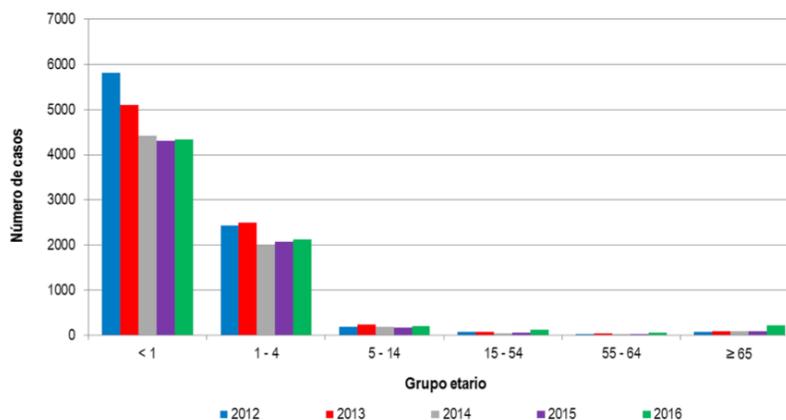
Los datos epidemiológicos sobre carga de enfermedad por VRS son limitados y heterogéneos. Además, la carga de enfermedad asociada al VRS podría estar subestimada porque en la mayoría de los casos atendidos en los servicios de salud no se realiza estudio etiológico (2,6).

En una revisión sistemática de 481 estudios conducida por You Li en el año 2022 se estimaron 33 millones de infecciones agudas por VRS en menores de cinco años, 3,6 millones de hospitalizaciones y 101.400 muertes atribuibles al VRS durante el 2019 en el mundo. En lactantes menores de 6 meses, se estimaron 6,6 millones de episodios agudos de infección por VRS y 45.700 fallecidos. En menores de 5 años, el 2% de todas las causas de muertes a nivel global se atribuye a VRS, siendo esta proporción más alta en lactantes menores de 6 meses (3,6%) (7). En términos de incidencia global anual de infección respiratoria aguda (IRA) por VRS por cada 1.000 niños, Stein y cols. estimaron que ocurren 4,37 casos (IC 95%, 2,98 - 6,42) en menores de 5 años, 19,19 (IC 95%, 15,04 - 24,48) en menores de 1 año, 20,01 (IC 95%, 9,65 - 41,31) en niños <6 meses y 63,85 (IC 95%, 37,52 - 109,70) en prematuros <1 año. La letalidad global por IRA asociada a VRS por cada 1.000 niños se estimó en 6,21 (IC 95%, 2,64 - 13,73) para menores de 5 años, 6,60 (IC 95%, 1,85 - 16,93) para menores de 1 año y 1,04 (IC 95%, 0,17 - 12,06) en prematuros menores de 1 año (8).

Situación epidemiológica en Chile

En Chile, según datos de la vigilancia de virus respiratorios del Instituto de Salud Pública de Chile (ISP), la circulación del VRS tiene un comportamiento estacional, que habitualmente se inicia a principios de mayo, con máximos históricos observados entre junio y julio. Los grupos más afectados corresponden a los menores de 1 año, seguido del grupo entre 1 y 4 años (Figura 1) (9,10).

Figura 1: Casos confirmados de VRS según grupo etario y año. Chile, periodo 2012 a 2016



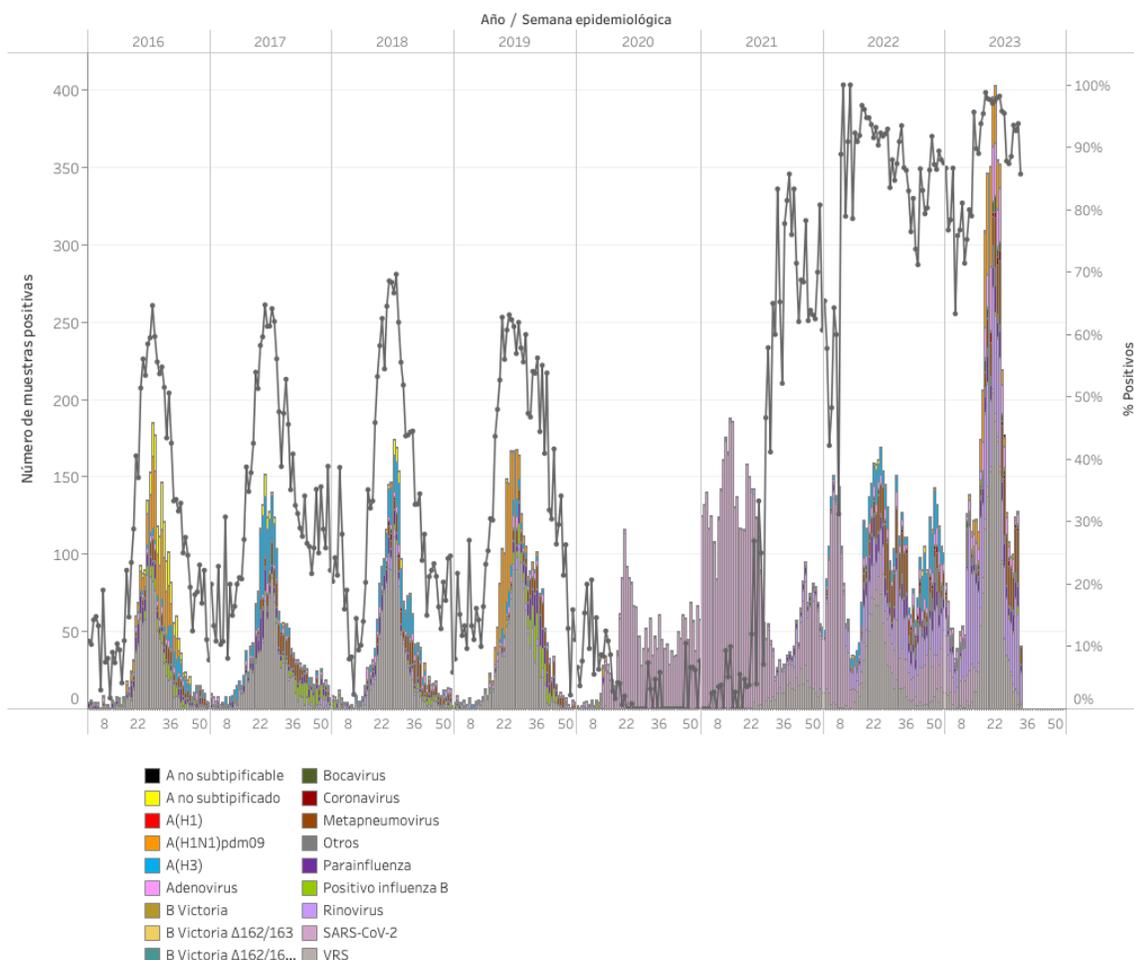
Fuente: Instituto de Salud Pública. Boletín de Vigilancia de laboratorio de Virus Respiratorio Sincicial. Chile 2012 – 2016. <https://www.ispch.cl/sites/default/files/BoletinVRS-09012018B.pdf>

Según datos de la vigilancia de infecciones respiratorias agudas graves (IRAG) del Departamento de Epidemiología del Ministerio de Salud de Chile, previo a la emergencia de la pandemia por COVID-19, el VRS fue responsable de la mayor proporción acumulada anual de casos positivos a virus respiratorios (Figura 2) (11).

En el año 2016, VRS fue el virus detectado con mayor frecuencia. En menores de 2 años, grupo que constituyó el 48% de los casos de IRAG, VRS se detectó en el 65% de los casos. Además VRS se asoció al 36,4% de los casos de IRAG en todas las edades ingresados a UCI y en el 21,5% de los fallecidos (12).

El comportamiento de VRS fue similar en magnitud durante los años siguientes 2017- 2019, pero con una disminución de la gravedad, llegando a registrarse 19% de ingreso a UCI y 1% de letalidad asociada a VRS en el año 2019 (13–15). Los años 2020 y 2021 presentaron una drástica disminución de la circulación de VRS asociada a IRAG posiblemente relacionado a las medidas de prevención no farmacológicas instauradas debido a la emergencia de SARS-CoV-2 (uso obligatorio de mascarilla facial, cuarentena, etc.). En el año 2022, la positividad acumulada de VRS volvió a ser alta con un 24,6%, seguido por el 23,0% de rinovirus y 22,9% de SARS-CoV-2. Los casos de IRAG asociados a VRS en el año 2022 se presentaron en una magnitud similar a los años previos a la emergencia de SARS-CoV-2, asociados a una mayor gravedad, aumentando en 22% en los casos que requirieron ingreso a unidades de pacientes críticos con respecto al año 2019. El 22% de los casos de IRAG asociados a VRS en el año 2022 fueron menores de 2 años, siendo el grupo etario más afectado por este virus, con 36% de positividad a VRS. Los factores de riesgo identificados en este grupo fueron prematuridad (11%), cardiopatía crónica (3%) y bajo peso al nacer (2%). En cuanto a la gravedad, el 30% requirió ingreso a UCI y el 2% falleció (16).

Figura 2: Distribución de casos de IRAG según virus respiratorio detectado y semana epidemiológica. Chile, periodo 2016 a 2023 (SE 32)



Fuente: Visualizador interactivo vigilancia de IRAG. Departamento de Epidemiología – Ministerio de Salud. Disponible en http://epi.minsal.cl/Vigilancia_influenza/#/

En el 2023, la circulación de VRS se adelantó con respecto a los años anteriores, iniciando el alza en torno a la SE N.º 15, con un máximo observado en las SE N.º 21 y 22. En la SE N.º 26, según los datos de la vigilancia de virus respiratorios del ISP, se reportaron 11.967 muestras positivas a VRS a nivel nacional, superando en un 28,9% y 38,9% a lo notificado durante todo el año 2022 (n=9.282) y 2019 (n=8.615) y destacando el aumento de los casos en todos los grupos etarios, principalmente en adultos mayores de 65 años (9–11,16).

Estrategias de prevención contra VRS

Desde el año 2015, la Organización Mundial de la Salud (OMS) diseñó una hoja de ruta para apoyar el desarrollo de vacunas contra el VRS en colaboración con expertos, organismos gubernamentales, la industria farmacéutica y autoridades reguladoras, con especial énfasis en la población infantil de países de medianos y bajos ingresos para la prevención de

enfermedades y muerte por VRS y en la inmunización materna durante el embarazo que conduzca a la transferencia transplacentaria pasiva de anticuerpos para la prevención de la enfermedad grave por VRS en recién nacidos y lactantes pequeños (4).

Algunos estudios sugieren que las estrategias de prevención contra VRS, como la inmunoprofilaxis, podrían tener impacto positivo en la reducción de otras enfermedades tales como: enfermedad neumocócica invasiva, neumonía alveolar adquirida en la comunidad, infección respiratoria baja, entre otras (17,18).

Anticuerpo monoclonal nirsevimab

Nirsevimab es un anticuerpo monoclonal de vida media prolongada específico para la conformación de prefusión de la proteína F del VRS. Es una inmunoglobulina G1 kappa (IgG1k) humana producida mediante tecnología de ADN recombinante, indicada para la prevención de la enfermedad respiratoria inferior producida por el VRS en recién nacidos y lactantes durante su primera exposición a este virus. Este medicamento fue aprobado el 31 de octubre de 2022 por la EMA y el 17 de julio de 2023 por la FDA(19,20). En Chile, nirsevimab no dispone de registro sanitario de la autoridad regulatoria nacional al momento de la elaboración de este documento.

La forma farmacéutica corresponde a una solución inyectable en jeringa prellenada disponible en dos dosificaciones: 50 y 100 mg de nirsevimab, contenidas en 0,5 y 1 ml, respectivamente. Se recomienda una dosis de 50 mg administrados por vía intramuscular en lactantes con peso corporal menor a 5 kg, y una dosis única de 100 mg administrados por vía intramuscular para lactantes con peso corporal mayor o igual a 5 kg. Se debe administrar en neonatos y lactantes antes del comienzo de la circulación del VRS, o desde el nacimiento en lactantes nacidos durante la circulación del VRS (21).

Griffin y cols., determinaron la vida media de nirsevimab de 59,3 +/- 9,6 días. En el 97,9% de los lactantes que recibieron nirsevimab (833/851), se determinaron concentraciones séricas superiores al umbral de concentración efectiva del 90% (6,8 ug/ml) al día 151 (22).

En un ensayo clínico de fase IIb (NCT02878330) conducido por Griffin y cols., se evaluó la eficacia del uso de una dosis del anticuerpo al inicio de la circulación de VRS en 1453 lactantes prematuros sanos menores de 1 año nacidos entre las 29 semanas y las 34 semanas más 6 días de gestación. La incidencia de infección de las vías respiratorias inferiores que requirió atención médica en lactantes con profilaxis con nirsevimab fue 70,1% menor (IC 95% 52,3 - 81,2) que en aquellos que recibieron placebo (2,6% [n=25 lactantes] vs. 9,5% [n=46 lactantes]; p<0,001). En cuanto a la incidencia de hospitalización por infección de las vías respiratorias inferiores asociada al VRS en el grupo que recibió nirsevimab fue 78,4% menor (IC 95% 51,9 - 90,3) que el grupo que recibió placebo (0,8% [n=8 lactantes] vs. 4,1% [n=20 lactantes]; p<0,001). Estas diferencias fueron consistentes durante un periodo de seguimiento de 150 días desde la administración de la dosis y entre diferentes zonas geográficas y subtipos de VRS, concluyendo que una sola dosis de nirsevimab resultó en una reducción de lactantes prematuros sanos con infecciones de las vías respiratorias inferiores por VRS y hospitalizaciones asociadas comparado con el grupo que recibió placebo durante la temporada del VRS (22).

En un estudio de fase III (MELODY NCT03979313) que abarcó a 1490 lactantes menores de 1 año, nacidos de 35 semanas de gestación o más y que se enfrentaban a su primera exposición a VRS, se determinó una eficacia de 74,5% (IC 95% 49,6 - 87,1; $P < 0,001$) para nirsevimab en la reducción de infección respiratoria baja que requirió atención médica con respecto al grupo que recibió placebo. Para la hospitalización por infección de las vías respiratorias inferiores asociada al VRS se determinó una eficacia de 62,1% (IC 95%, -8,6 - 86,8; $P = 0,07$) respecto al grupo que recibió placebo. Los resultados de este estudio demostraron que una sola dosis de nirsevimab administrada antes del inicio de la circulación del VRS protegió a los lactantes prematuros y de término sanos de la infección del tracto respiratorio inferior asociada al VRS que requirió atención médica (23).

También, se evaluó la eficacia de nirsevimab en 2350 lactantes nacidos entre las 29 semanas de edad gestacional y de término que fueron inscritos en los ensayos de fase IIb (NCT02878330) y MELODY (NCT03979313). Se evidenció una reducción del riesgo relativo (RRR) de 79,5% (IC 95% 65,9–87,7) para el grupo que recibió nirsevimab respecto al grupo que recibió placebo en términos de incidencia de infección por VRS atendida medicamente; de 77,3% (IC 95% 50,3–89,7) para el ingreso hospitalario por VRS, y 86,0% (IC 95% 62,5–94,8) para los casos graves que requirieron oxígeno suplementario o reposición de líquidos por vía intravenosa. Este estudio también mostró que los lactantes que recibieron nirsevimab tuvieron menos ingresos hospitalarios por enfermedad respiratoria de cualquier causa (RRR 43,8% IC 95% 18,8–61,1), una menor incidencia de infección respiratoria baja por cualquier causa que requiriera atención médica (RRR 35,4% IC 95% 21,5–46,9), menos visitas ambulatorias por infección respiratoria baja de cualquier causa (RRR 41,9% IC 95% 25,7–54,6) y menor prescripción de antibióticos (RRR 23,6% IC 95% 3,8–39,3) (24).

Los datos preliminares del ensayo clínico de fase III (HARMONIE) actualmente en desarrollo, que ha reclutado más de 8.000 lactantes en varios países europeos, mostraron una eficacia de nirsevimab de 83,2% (IC 95%; 67,77 a 92,04) en la prevención de hospitalizaciones por VRS y 75,7% en la prevención de enfermedad grave por VRS (25).

En cuanto a seguridad de nirsevimab, los ensayos clínicos han mostrado perfiles de seguridad comparables entre los usuarios de nirsevimab y los grupos controles (22). En el ensayo MELODY, se notificaron eventos adversos graves en 67 de 987 lactantes (6,8%) que recibieron nirsevimab y en 36 de 491 lactantes (7,3%) que recibieron placebo. La incidencia de efectos adversos hasta los 360 días después de la administración de la primera dosis de nirsevimab fue similar al grupo control (87,4% vs. 86,8%, respectivamente) (23). La mayoría de los efectos adversos fueron de grado 1 o 2 en gravedad, y solo el 1,0% de los eventos adversos en el grupo de nirsevimab y el 1,4% en el grupo de placebo se consideraron relacionados con el tratamiento del estudio (23). En el ensayo MEDLEY (NCT03959488) se evaluó la seguridad de nirsevimab comparado con palivizumab en lactantes prematuros de 35 o menos semanas de gestación o con cardiopatías congénitas hemodinámicamente significativas o enfermedad pulmonar crónica. Se observó que la incidencia de eventos adversos 360 días después de la administración de la primera dosis fue similar entre los grupos de tratamiento con nirsevimab y palivizumab. La mayoría de los eventos adversos fueron de grado 1 o 2 en gravedad. La frecuencia de eventos adversos de grado ≥ 3 fue comparable entre los grupos de tratamiento con nirsevimab y palivizumab entre los lactantes

prematuros y los lactantes con cardiopatías congénitas hemodinámicamente significativas o enfermedad pulmonar crónica (24).

Voirin y cols., en 2021 evaluaron el potencial impacto del uso del anticuerpo monoclonal nirsevimab en la infección respiratoria inferior que requiere atención médica en lactantes que inician su primera temporada de VRS. Este estudio fue desarrollado en los Estados Unidos utilizando un modelo compartimental determinista, dinámico ajustado por edad, asumiendo 2 escenarios; 1) sin efecto de nirsevimab sobre la transmisión y 2) 50% de reducción en la transmisión viral. El modelo consideró al grupo etario menor de 2 años durante siete temporadas de VRS. Los resultados principales proyectaron un beneficio individual directo cuando se aplica una estrategia de inmunización universal a todos los lactantes en el escenario 1, mientras que en el escenario 2 se proyectó una protección de rebaño en todos los grupos de edad con 15,5% de casos evitados producto de la reducción de la transmisión con un mayor impacto en el grupo de edad más joven y un beneficio en personas de 65 y más años (26).

Carga económica asociada a VRS en lactantes en Chile.

En Chile durante el año 2015 se realizó un estudio prospectivo longitudinal sobre costos directos asociados a la infección por VRS en lactantes menores de un año con y sin factores de riesgos (prematurez, dependencia de oxígeno, displasia broncopulmonar, cardiopatía e inmunodeficiencia) ingresados en un hospital de alta complejidad de Santiago de Chile. Los costos directos se estimaron según los aranceles del Fondo Nacional de Salud (FONASA) y Modalidad Atención Institucional (MAI). Para el grupo de lactantes sin factores de riesgo (n=234), el promedio de días de estadía hospitalaria fue 7,3 días (DS +-5,1 días, mediana 6 días) y para los lactantes con factores de riesgo (n=26) fue 13,6 días (DS +-16,3 días, mediana 7 días). El costo directo de hospitalización por VRS fue en promedio CLP \$ 413.529 (US \$ 632,1) para lactantes sin factores de riesgo y CLP \$ 744.260 (US \$1.137,6) para los lactantes con factores de riesgo. En este estudio se evidenció que en este último grupo existe un mayor costo en exámenes y medicamentos ($p < 0,03$) y un mayor costo por día de estadía hospitalaria ($p < 0,05$) (27).

Recomendaciones internacionales

Dada la reciente aprobación de uso del anticuerpo monoclonal nirsevimab, algunos Comités Asesores en Prácticas de Inmunización (CAPI) y organizaciones profesionales han recomendado su incorporación en los calendarios nacionales de inmunizaciones.

El Comité de Vacunas e Inmunizaciones (JCVI por sus siglas en inglés) del Reino Unido considera que el uso de un anticuerpo monoclonal para la inmunización pasiva en recién nacidos sería una estrategia rentable en una gama de precios potenciales que combinen el costo del producto y su administración (28).

En España, el Comité Asesor en Vacunas de la Asociación Española de Pediatría, recomendó el uso de nirsevimab en todos los recién nacidos y lactantes menores de seis meses y su administración anual a los niños menores de dos años con enfermedades subyacentes que aumenten el riesgo de infección grave por VRS (29).

Por otra parte, la Junta del Calendario de Vacunación de por Vida y de la Sociedad Italiana de Neonatología han reconocido que el uso de anticuerpos monoclonales de larga duración como nirsevimab puede ser potencialmente una alternativa de gran impacto para la salud pública para la prevención universal de las enfermedades por VRS en el recién nacido, que plantea desafíos desde el ámbito programático (30).

El Ministerio de la Sanidad y Prevención de Francia anunció el 02 de agosto de 2023 que se pondrá a disposición gratuita en los establecimientos de salud y farmacias la profilaxis contra las formas graves de bronquiolitis mediante una única inoculación a todos los recién nacidos y lactantes durante su primera exposición al VRS a partir de septiembre de 2023 (31).

La Academia Americana de Pediatría, sugiere una estrategia integral para garantizar el acceso equitativo a nirsevimab en hospitales, centros de maternidad y entornos de práctica ambulatoria. Eso incluye agregar el costo de nirsevimab al pago conjunto para recién nacidos en hospitales y garantizar que los hospitales almacenen el producto para que los bebés nacidos durante la temporada de VRS puedan recibirlo antes de salir del hospital (32).

El 03 de agosto de 2023, los CDC de Estados Unidos recomendaron la aplicación de una dosis de nirsevimab en todos los lactantes menores de 8 meses que enfrentan su primera temporada de VRS. También recomiendan una dosis en la segunda temporada de VRS en lactantes de 8 y 19 meses que tienen un mayor riesgo de enfermedad grave por VRS. Esta recomendación se formula posterior a la votación de la ACIP para incluir nirsevimab en el programa de vacunación infantil lo que abarca a la mitad de los niños del país (33,34).

Recomendación del CAVEI

Considerando que:

- a. El VRS es una de las principales causas de morbi-mortalidad por enfermedades respiratorias en todo el mundo, en particular en población pediátrica de alto riesgo.
- b. La circulación de VRS en Chile, al levantar las medidas de control no farmacológicas para el manejo de la pandemia por COVID 19, retomó su relevancia epidemiológica como uno de los principales agentes causales de IRAG y hospitalizaciones en niños, provocando una sobrecarga del sistema de salud por consultas en servicios de urgencia y hospitalización (básica y UCIP).
- c. Un estudio de costos directos asociados a infección por VRS en menores de 1 año realizado en Chile, muestra la importancia de la carga económica de la enfermedad por VRS, en especial en lactantes con y sin factores de riesgo.
- d. Actualmente no existe un tratamiento antiviral específico efectivo para la infección por VRS y la inmunoprofilaxis disponible con anticuerpos monoclonales (palivizumab) es de alto costo y requiere de múltiples dosis debido a su corta vida media.
- e. Nirsevimab es un nuevo anticuerpo monoclonal de vida media prolongada indicado para la prevención de enfermedad respiratoria baja en recién nacidos que se enfrentan

a su primera temporada de VRS, que ha mostrado buenos perfiles de seguridad y eficacia para su uso en recién nacidos prematuros, de término y lactantes. Su vida media permite la administración en dosis única por temporada epidémica, lo que constituye una ventaja sobre el anticuerpo en uso actualmente.

- f. Algunos estudios han demostrado que las intervenciones dirigidas a los virus respiratorios, como la inmunoprofilaxis o las vacunas contra VRS y el virus influenza, pueden tener un impacto positivo en la reducción de Enfermedad Neumocócica Invasiva (ENI) en edad pediátrica.
- g. La administración concomitante de nirsevimab con vacunas no interfiere con la respuesta inmunitaria.
- h. La falta de acceso universal a nirsevimab puede generar un problema de equidad en salud.

En razón de lo expuesto, el CAVEI recomienda.

- i. Incorporar nirsevimab para su uso universal en recién nacidos y lactantes que se enfrentan a su primera temporada de VRS y en aquellos lactantes de alto riesgo en su segunda temporada de VRS.
- ii. Continuar y reforzar la vigilancia epidemiológica de VRS para ajustar la temporalidad de la estrategia de inmunización adoptada según la circulación del VRS en el país basada en una vigilancia activa que incluya modelos predictivos.
- iii. Administrar nirsevimab junto con las vacunas programáticas del calendario para optimizar coberturas.
- iv. Fortalecer la educación y comunicación de riesgos con el fin de favorecer la adherencia a las medidas preventivas en salud.
- v. Continuar y reforzar la vigilancia epidemiológica de las infecciones invasoras por *Streptococcus pneumoniae*, considerando que la implementación de inmunización contra el VRS puede tener un impacto directo positivo en la incidencia de las infecciones causadas por este agente.
- vi. La recomendación de uso de nirsevimab debe estar supeditada a la obtención del registro sanitario que otorga el Instituto de Salud Pública de Chile (ISP).

*Comité Asesor en Vacunas y Estrategias de Inmunización,
CAVEI, 28 de septiembre 2023*

Fe de erratas

En la versión anterior de este documento publicado el 13 de septiembre de 2023, se han detectado los siguientes errores:

- Página 1, líneas 4 y 5: “el CAVEI analiza la evidencia disponible sobre eficacia, seguridad e inmunogenicidad del anticuerpo monoclonal nirsevimab”
- Página 7, líneas 20 - 22: “Para el grupo de lactantes sin factores de riesgo (n=234), el promedio de días de estadía hospitalaria fue 7,3 días (DS +-7,3 días, mediana 6 días)”

En la presente versión del documento publicado el 28 de septiembre de 2023, se reemplaza por:

- Página 1, línea 4 y 5: ”el CAVEI analiza la evidencia disponible sobre eficacia y seguridad del anticuerpo monoclonal nirsevimab”
- Página 7, líneas 20 – 22: “Para el grupo de lactantes sin factores de riesgo (n=234), el promedio de días de estadía hospitalaria fue 7,3 días (DS +-5,1 días, mediana 6 días).

Bibliografía

1. Afonso CL, Amarasinghe GK, Bányai K, Bào Y, Basler CF, Bavari S, et al. Taxonomy of the order Mononegavirales: update 2016. Arch Virol [Internet]. 2016;161(8):2351–60. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00705-016-2880-1>
2. Kaler J, Hussain A, Patel K, Hernandez T, Ray S. Respiratory Syncytial Virus: A Comprehensive Review of Transmission, Pathophysiology, and Manifestation. Cureus [Internet]. 2023;15(3). Disponible en: <https://www.cureus.com/articles/138103-respiratory-syncytial-virus-a-comprehensive-review-of-transmission-pathophysiology-and-manifestation#!/>
3. Wilkins D, Yuan Y, Chang Y, Aksyuk AA, Núñez BS, Wählby-Hamrén U, et al. Durability of neutralizing RSV antibodies following nirsevimab administration and elicitation of the natural immune response to RSV infection in infants. Nat Med. 1 de mayo de 2023;29(5):1172–9.
4. World Health Organization(WHO). RSV Vaccine Research and Development Technology ROADMAP. 2017;12. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-IVB-17.12>
5. Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Salud Basada en Evidencia S de SP-M de S de C. Protocolo 2019: Profilaxis de la infección del virus respiratorio sincicial con palivizumab para prematuros menores de 32 semanas y lactantes menores de 1 año con cardiopatías congénitas hemodinámicamente significativas, para el otorgamiento de las presta [Internet]. Santiago de Chile; 2019. p. 1–21. Disponible en: https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2019/03/12_Protocolo-VRS.pdf
6. Pebody R, Moyes J, Hirve S, Campbell H, Jackson S, Moen A, et al. Approaches to

- use the WHO respiratory syncytial virus surveillance platform to estimate disease burden. *Influenza Other Respi Viruses*. 2020;14(6):615–21.
7. Li Y, Wang X, Blau DM, Caballero MT, Feikin DR, Gill CJ, et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in children younger than 5 years in 2019: a systematic analysis. *Lancet*. 2022;399(10340):2047–64.
 8. Stein RT, Bont LJ, Zar H, Polack FP, Park C, Claxton A, et al. Respiratory syncytial virus hospitalization and mortality: Systematic review and meta-analysis. *Pediatr Pulmonol* [Internet]. 2017;52(4):556–69. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27740723/>
 9. Instituto de Salud Pública. Circulación Virus Respiratorios ISP [Internet]. 2023 [citado 14 de junio de 2023]. Disponible en: <https://vigilancia.ispch.gob.cl/app/respiratorios>
 10. Instituto de Salud Pública Ministerio de Salud. Vigilancia de laboratorio de Virus Respiratorio Sincicial. Chile 2012 - 2016. 2017;7(9):1–11. Disponible en: <https://www.ispch.cl/sites/default/files/BoletinVRS-09012018B.pdf>
 11. Ministerio de Salud de Chile - Departamento de Epidemiología. Visualización interactiva Influenza [Internet]. 2023 [citado 13 de julio de 2023]. Disponible en: http://epi.minsal.cl/Vigilancia_influenza/#/
 12. Ministerio de Salud de Chile - Departamento de Epidemiología. Informe de Situación de Influenza Chile 2016, SE 1-50 [Internet]. Santiago de Chile; 2016. Disponible en: <http://epi.minsal.cl/influenza-materiales-relacionados/>
 13. Ministerio de Salud de Chile - Departamento de Epidemiología. Situación de Influenza y Virus Respiratorios Informe 2017 (SE 1-52). Santiago de Chile; 2017.
 14. Ministerio de Salud de Chile - Departamento de Epidemiología. Situación de Influenza y Virus Respiratorios Informe 2018 (SE 1-52) [Internet]. Santiago de Chile; 2018. Disponible en: <http://epi.minsal.cl/influenza-materiales-relacionados/>
 15. Ministerio de Salud de Chile - Departamento de Epidemiología. Situación de Influenza y Virus Respiratorios Informe 2019 (SE 1-50) [Internet]. Santiago de Chile; 2019. Disponible en: <http://epi.minsal.cl/influenza-materiales-relacionados/>
 16. Ministerio de Salud de Chile - Departamento de Epidemiología. Informe anual de influenza. 2022; Disponible en: http://epi.minsal.cl/wp-content/uploads/2023/02/informe_anual_de_influenza_2022_SE_52.pdf
 17. Rybak A, Levy C, Angoulvant F, Auvrignon A, Gembara P, Danis K, et al. Association of Nonpharmaceutical Interventions during the COVID-19 Pandemic with Invasive Pneumococcal Disease, Pneumococcal Carriage, and Respiratory Viral Infections among Children in France. *JAMA Netw Open* [Internet]. 2022;E2218959. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2793638>
 18. Dagan R, van der Beek BA, Ben-Shimol S, Greenberg D, Shemer-Avni Y,

- Weinberger DM, et al. The COVID-19 pandemic as an opportunity for unravelling the causative association between respiratory viruses and pneumococcus-associated disease in young children: a prospective study. *eBioMedicine* [Internet]. 2023;90:104493. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2023.104493>
19. European Medicines Agency. Beyfortus (nirsevimab). 2023;(0):1–3. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/beyfortus>
 20. U.S. Food and Drugs Administration. FDA Approves New Drug to Prevent RSV in Babies and Toddlers [Internet]. 2023. Disponible en: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-drug-prevent-rsv-babies-and-toddlers>
 21. European Medicines Agency. Ficha técnica o resumen de las características del producto Beyfortus. 2023;1–33. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/beyfortus-epar-product-information_es.pdf
 22. Griffin MP, Yuan Y, Takas T, Domachowske JB, Madhi SA, Manzoni P, et al. Single-Dose Nirsevimab for Prevention of RSV in Preterm Infants. *N Engl J Med*. 2020;383(5):415–25.
 23. Hammitt LL, Dagan R, Yuan Y, Baca Cots M, Bosheva M, Madhi SA, et al. Nirsevimab for Prevention of RSV in Healthy Late-Preterm and Term Infants. *N Engl J Med*. 2022;386(9):837–46.
 24. Simões EAF, Madhi SA, Muller WJ, Atanasova V, Bosheva M, Cabañas F, et al. Efficacy of nirsevimab against respiratory syncytial virus lower respiratory tract infections in preterm and term infants, and pharmacokinetic extrapolation to infants with congenital heart disease and chronic lung disease: a pooled analysis of randomised. *Lancet Child Adolesc Heal*. 2023;7(3):180–9.
 25. Drysdale S, Cathie K, Flamein F, Knuf M, Hill H, Kaiser F, et al. A Phase 3 randomized open-label study of nirsevimab (versus no intervention) in preventing hospitalizations due to respiratory syncytial virus (RSV) in infants (HARMONIE) [Internet]. 2023. Disponible en: <https://www.sanofi.com/assets/dotcom/pressreleases/2023/2023-05-12-08-50-00-2667568-en.pdf>
 26. Voirin N, Virlogeux V, Demont C, Kieffer A. Potential Impact of Nirsevimab on RSV Transmission and Medically Attended Lower Respiratory Tract Illness Caused by RSV: A Disease Transmission Model. *Infect Dis Ther* [Internet]. 2022;11(1):277–92. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s40121-021-00566-9>
 27. Juan ZT, Jorge VZ, Luis DM. Direct costs of low respiratory infection due to RSV in children under one year. *Rev Chil Pediatr*. 2018;89(4):462–70.
 28. Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI). Respiratory syncytial virus (RSV) immunisation programme: JCVI advice, 7 June 2023 [Internet]. 2023 [citado 18 de julio de 2023]. Disponible en: <https://www.gov.uk/government/publications/rsv-immunisation-programme-jcvi>

advice-7-june-2023/respiratory-syncytial-virus-rsv-immunisation-programme-jcvi-
advice-7-june-2023

29. Asociación Española de Pediatría. Calendario de inmunizaciones de la Asociación Española de Pediatría . Razones y bases de las recomendaciones 2023 [Internet]. 2023 p. 1–88. Disponible en: <https://vacunasaep.org/profesionales/calendario-de-inmunizaciones-de-la-aep-2023>
30. Societa Italiana di pediatria. Posizione del Board del Calendario Vaccinale per la Vita e della Società Italiana di Neonatologia sul possibile utilizzo di anticorpi monoclonali a lunga emivita per la prevenzione universale delle malattie da Virus Respiratorio Sinciziale (VRS o RSV) nel.
31. Ministère de la Santé et de la Prévention. Le ministre de la Santé et de la Prévention, Aurélien Rousseau, salue l’avis favorable de la Haute Autorité de santé à la prise en charge d’un nouveau traitement préventif contre la bronchiolite [Internet]. 2023. Disponible en: <https://sante.gouv.fr/actualites/presse/communiqués-de-presse/article/le-ministre-de-la-sante-et-de-la-prevention-aurelien-rousseau-salue-l-avis>
32. American Academy of Pediatrics. AAP to Federal Leaders: Immediate Support Needed for Pediatric Practices to Ensure All Children Can Benefit From New RSV Product [Internet]. 2023. Disponible en: <https://www.aap.org/en/news-room/news-releases/aap/2023/aap-to-federal-leaders-immediate-support-needed-for-pediatric-practices/>
33. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). CDC Recommends a Powerful New Tool to Protect Infants from the Leading Cause of Hospitalization. 2023; Disponible en: <https://www.cdc.gov/media/releases/2023/p-0803-new-tool-prevent-infant-hospitalization-.html>
34. American Academy of Pediatrics. ACIP and AAP Recommendations for Nirsevimab [Internet]. 2023. Disponible en: <https://publications.aap.org/redbook/resources/25379/ACIP-and-AAP-Recommendations-for-Nirsevimab>