

Efectividad y seguridad de la vacuna MVA-BN (JYNNEOS) administrada por vía intradérmica para la prevención de la viruela símica

Nota Técnica



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA

NOTA TÉCNICA N° 040-2022-UNAGESP-CNSP/INS: Efectividad y seguridad de la vacuna MVA-BN (JYNNEOS) administrada por vía intradérmica para la prevención de la viruela símica

POBLACIÓN: Personas en riesgo de exposición a viruela símica

TECNOLOGÍA: Vacuna MVA-BN (Modified Vaccinia Ankara - Bavarian Nordic)

FECHA: 05 de octubre de 2022

I. ANTECEDENTES

- El presente informe se efectúa a solicitud de la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública.
- El objetivo fue sintetizar la evidencia científica disponible respecto a la efectividad y seguridad de la vacuna MVA-BN administrada por vía intradérmica para la prevención de la viruela símica.

II. ANÁLISIS

La vacuna con virus Vaccinia Ankara modificado de Bavarian Nordic (MVA-BN) también denominada JYNNEOS, Imvamune ó Imvanex corresponde a una vacuna de virus vivo atenuado no replicante, clasificada como vacuna de tercera generación. Fue aprobada por la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos en el 2019 para prevenir la viruela y viruela símica. Esta autorización contempla que la vacuna se administra por vía subcutánea en una serie de 2 dosis (0.5 ml por dosis) con dosis administradas con 4 semanas de diferencia.

Considerando la rápida evolución del brote de viruela del mono y que el número de dosis disponibles de la vacuna JYNNEOS para Estados Unidos era insuficiente para vacunar completamente a quienes podrían beneficiarse con el esquema de vacunación aprobado que emplea la vía subcutánea, el 09 de agosto de 2002, la FDA de Estados Unidos emitió una autorización de uso de emergencia, para permitir el uso de la vacuna mediante la vía intradérmica en personas de 18 años de edad y mayores que se determine que tienen un alto riesgo de contraer la viruela símica. El esquema es de 2 dosis (0.1 ml por dosis) administrado por vía intradérmica, con 4 semanas de diferencia entre dosis(1). La dosis administrada por esta vía representa 1/5 del volumen de la dosis estándar. De la revisión del informe de la FDA, se identificó que la decisión estuvo informada por los resultados de un ensayo clínico publicado en el 2015 donde se comparó la respuesta inmune obtenida con la administración por vía intradérmica y con la vía subcutánea(2).

Por su parte, el 19 de agosto de 2002, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) declaró que las autoridades nacionales (Unión Europea) pueden decidir utilizar la vacuna MVA-BN como una inyección intradérmica en una dosis más baja como medida temporal para proteger a las personas en riesgo durante el brote actual de viruela símica mientras el suministro de la vacuna sigue siendo limitado(3).

A fines de identificar la evidencia disponible que responda a la solicitud del Ministerio de Salud, se planteó la siguiente pregunta PICO.

1. Pregunta PICO

¿En personas en riesgo de exposición, la vacuna MVA-BN administrada por vía intradérmica a una dosis de 0.1 ml es efectiva y segura para prevenir la viruela símica?

Tabla 1. Pregunta PICO

Población	Personas en riesgo de exposición a viruela símica
Intervención	Administración intradérmica de la vacuna con virus vaccinia Ankara modificado desarrollada por Bavarian Nordic, también denominada MVA-BN, JYNNEOS, Invamune ó Imvanex, dosis de 0.1 ml
Comparadores	- Esquema de vacunación estándar: Administración subcutánea de la vacuna MVA-BN, dosis de 0.5 ml - No administrarla o Placebo
Desenlaces	1) Eficacia y efectividad - Infección sintomática y/o asintomática - Enfermedad severa / Hospitalización - Mortalidad En ausencia de resultados para estos desenlaces, se incluirá: - Inmunogenicidad: títulos de anticuerpos neutralizantes 2) Seguridad: - Proporción de participantes con eventos adversos serios - Proporción de participantes con eventos adversos de reactividad (eventos adversos locales y sistémicos)

2. Criterios de elegibilidad

Los criterios de selección de los estudios fueron los siguientes:

- Ensayos clínicos o estudios observacionales tipo cohorte o caso-control u otro diseño observacional comparativo, que reporten resultados para al menos uno de los desenlaces.
- Estudios publicados en idioma inglés y español.
- Se excluyeron cartas al editor, revisiones narrativas, estudios preclínicos (estudios *in vitro* o en modelos animales), estudios de modelamiento matemático y artículos de opinión.

3. Métodos para la búsqueda e identificación de la evidencia

Se realizó una búsqueda en MEDLINE a través de PubMed y en EMBASE, empleando términos en lenguaje controlado y términos libres para la vacuna MVA-BN y la vía intradérmica. Asimismo, se efectuó una búsqueda en MedRxiv (un servidor de distribución de manuscritos aún no publicados, sin certificación de revisión por pares) y se revisó la información disponible en la página web de la agencia Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos y de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA). La búsqueda fue realizada el 03 de octubre de 2022 y la estrategia se encuentra disponible en el Anexo 1.

Este informe constituye un reporte breve, la selección y extracción de los datos fue realizada por un solo revisor y no se efectuó una evaluación de riesgo de sesgo de los estudios identificados.

III. RESULTADOS

Se identificaron dos estudios realizados en Estados Unidos, un ensayo clínico realizado durante el 2010 y publicado en 2015 un estudio de diseño ecológico que analiza el periodo de tiempo de julio a setiembre de 2022. Ver Tabla 2.

Frey et al.(4) en un ensayo clínico aleatorizado de fase II, compararon la seguridad y la inmunogenicidad de la formulación, dosis y la vía de administración estándar con una formulación liofilizada más estable y con la vía de administración intradérmica (ID) como vía ahorradora de antígenos. Se aleatorizaron 524 participantes adultos sanos para recibir una dosis completa subcutánea con la presentación liofilizada (Grupo SC-Liofilizada), una dosis completa subcutánea de la formulación líquida (SC-Líquida, formulación estándar) o el 20 % (2×10^7 TCID₅₀ en 0.1 ml) de una dosis completa por vía intradérmica (Grupo ID-Líquida), los días 0 y 28. El seguimiento se realizó

hasta 180 días después de la segunda vacunación. Este informe se centrará en los datos de los grupos ID-Líquida y SC-Líquida.

Para la medición de la inmunogenicidad se utilizó la prueba ELISA y los títulos de anticuerpos se determinaron mediante la prueba de Neutralización por Reducción de Placa (PRNT por sus siglas en inglés), empleando 4 ensayos diferentes:

- PRNT obtenidos mediante el ensayo realizado por St. Louis University (PRNT SLU), donde emplearon como antígeno al virus Vaccinia Ankara modificado ATCC (VR-1508)
- PRNT obtenidos mediante el ensayo realizado por Bavarian-Nordic (PRNT BN), donde emplearon como antígeno al virus Vaccinia cepa Western Reserve (Vaccinia replicante)
- Valores obtenidos mediante ELISA por St. Louis University (ELISA SLU), donde emplearon como antígeno al virus Vaccinia Ankara modificado ATCC (VR-1508)
- Valores obtenidos mediante ELISA por Bavarian-Nordic (ELISA BN), donde emplearon como antígeno al virus BN-MVA (Vaccinia no replicante)

La seroconversión se definió como el valor de PRNT por encima del valor de corte del ensayo (≥ 15 y ≥ 20 para los ensayos PRNT BN y PRNT SLU respectivamente y ≥ 50 para los ensayos ELISA). Las mediciones se efectuaron en el basal, día 14, 28, 42, 56 y 208. El título máximo de anticuerpos neutralizantes mediante PRNT y ELISA se calculó como el título más alto obtenido para las mediciones posteriores a la segunda dosis (Día 42 al día 208).

Este estudio es citado en el Informe de la FDA e informó la decisión de autorización de uso de emergencia de la vacuna JYNNEOS por vía intradérmica.

Payne et al.(5) analizaron los números semanales agregados de casos confirmados y probables de viruela símica entre hombres de 18 a 49 años con fecha de inicio¹ de la enfermedad entre el 31 de julio y el 3 de septiembre de 2022 de 32 jurisdicciones de Estados Unidos² a fin de examinar la incidencia de la viruela símica entre las personas que no estaban vacunadas y las que habían recibido ≥ 1 dosis de la vacuna MVA-BN. Para la definición de los casos se consideró casos confirmados a la presencia de ADN del virus de la viruela símica mediante la prueba PCR o secuenciación de última generación de una muestra clínica ó aislamiento del virus en cultivo a partir de una muestra clínica y casos probables a la presencia de ADN de Ortopoxvirus mediante PCR, o mediante inmunohistoquímica o microscopía electrónica o niveles detectables de anticuerpos de inmunoglobulina M anti-Ortopoxvirus. En este estudio la incidencia semanal por estado de vacunación se calculó como el número de casos dividido por el número de personas no vacunadas en esa semana o estaban vacunadas 2 semanas antes. Debido a que pocas personas habían recibido una segunda dosis dentro del marco de tiempo del análisis, se informó la incidencia entre las personas que habían recibido la 1^o dosis de la vacuna MVA-BN ≥ 14 días antes.

Para el análisis se consideró población elegible de vacunación al número de hombres que tienen sexo con hombres (HSH) con VIH o que son elegibles para la profilaxis previa a la exposición al VIH (PrEP-VIH), que es la población elegible para profilaxis post-exposición (PPE) o PPE ampliada para viruela símica en Estados Unidos.

¹ Se refiere a la fecha más temprana disponible para cada caso. Esta fecha fue variable incluyendo: inicio de la enfermedad, recolección de muestras, finalización de las pruebas de laboratorio, admisión, diagnóstico, alta, fecha de inicio de la investigación del caso o la fecha en que se envió por primera vez electrónicamente o se informó al condado, estado, o departamento de salud pública.

² Las jurisdicciones se incluyeron si la edad y el sexo asignados al nacer o la identidad de género estaban disponibles para ≥ 70 % de los casos informados, el estado de vacunación estaba disponible para ≥ 50 % de los casos en hombres de 18 a 49 años.

Tabla 2. Características principales de los estudios identificados

Estudio	Frey 2015(4) / Review Memorandum FDA(2)	Payne 2022(5)
Diseño / Registro	ECA fase II NCT00914732	Observacional ecológico
Periodo de estudio/enrolamiento	9 feb 2010 al 2 Sep 2010	31 jul 2022 a 3 Sep 2022
Lugar	Estados Unidos	Estados Unidos, 32 jurisdicciones
Población	N=524 (randomizados) Adultos sanos ≥ 18 años, nacidos después de 1971, sin evidencia de cicatriz de vaccinia, ni antecedentes de vacunación contra viruela o antecedentes de eczema. Edad, mediana (rango): 26.8 años (18-38)	5402 casos confirmados y probables de viruela símica en hombres de 18 a 49 años. - 4606 (85.3%) casos ocurrieron en personas no vacunadas. - 269 (5.0%) casos en personas cuya enfermedad comenzó ≤ 13 días después de recibir la 1 ^o dosis. - 77 (1.4 %) casos en personas con inicio de enfermedad ≥ 14 días después de recibir la 1 ^o dosis - 450 (8.3%) casos en personas sin fecha de vacunación conocida
Intervención y comparador	- SC-Liofilizada (n=165): Vacuna MVA-BN en formulación liofilizada, conteniendo 1×10^8 TCID ₅₀ en 0.5 ml, 2 dosis vía subcutánea, intervalo de 28 días entre dosis. - SC-Líquida (n=167): Vacuna MVA-BN en formulación líquida, conteniendo por dosis 1×10^8 TCID ₅₀ en 0.5 ml, 2 dosis vía subcutánea, intervalo de 28 días entre dosis. - ID-Líquida (n=192): Vacuna MVA-BN en formulación líquida, conteniendo por dosis 2×10^7 TCID ₅₀ en 0.1 ml, 2 dosis vía intradérmica, intervalo de 28 días entre dosis.	- Al menos 1 dosis de la vacuna MVA-BN - Sin vacunación Cobertura ³ con 1 dosis - Al 31 de julio: 5.2% - Al 28 de agosto: 29.9% Cobertura con 2 dosis - Al 31 de julio: 0.1% - Al 28 de agosto: 1.9% La estrategia de vacunación como profilaxis post-exposición PEP inició en mayo 2022, con el esquema estándar de 2 dosis vía SC. Desde el 9 de agosto de 2022, el uso de la vía ID fue autorizada por la FDA. El reporte no discrimina entre la vía de administración para los datos analizados
Desenlaces reportados	Tiempo de seguimiento: 180 días posterior a la 2 ^o dosis - Medias geométricas de títulos de anticuerpos (GMT) - Diferencia en la proporción de personas que alcanzan seroconversión. - Eventos adversos serios - Eventos adversos locales y sistémicos (Hasta 14 días luego de cada vacunación)	Incidencia de viruela símica
Financiamiento	National Institute for Allergy and Infectious Diseases (NIAID) y Bavarian Nordic	Centers for Disease Control and Prevention - EEUU

ECA: Ensayo clínico aleatorizado, GMT: medias geométricas de títulos de anticuerpos, n: número de participantes

Principales hallazgos

a. Incidencia de viruela símica

Para el análisis principal se excluyeron las personas con inicio de la enfermedad ≤ 13 días después de recibir la 1^o dosis de la vacuna, las personas potencialmente vacunadas (aquellas sin una fecha documentada de vacunación) y las personas vacunadas antes de 2022.

³ Para determinar la cobertura, se consideró población elegible de vacunación al número de hombres que tienen sexo con hombres (HSH) con VIH o que son elegibles para la profilaxis previa a la exposición al VIH (PrEP-VIH).

La incidencia promedio ponderada de viruela símica (casos por 100 000) entre las personas no vacunadas fue 14 veces mayor que entre las personas que recibieron 1 dosis de la vacuna MVA-BN ≥ 14 días antes: Razón de tasas de incidencia (RTI) de 14.3 (IC 95 %: 5.0–41.0).

Se realizaron dos análisis de sensibilidad. El primero examinó los cambios en la RTI al considerar la población HSH estimada total como elegible para la vacunación, observándose que la incidencia se mantuvo mayor entre los no vacunados respecto a los vacunados ≥ 14 días antes, sin embargo la RTI fue menor: 5.5 (IC 95%: 1.9–16.3).

Cuando se consideró que el 50% de personas con viruela símica con fecha de vacunación desconocida recibieron la vacuna ≥ 14 días antes del inicio de la enfermedad, la RTI disminuyó a 3.6 (0.5–24.7) y cuando se consideró que este porcentaje alcanzaba el 100%, la RTI fue de 2.1 (0.2–17.2).

Entre las limitaciones del estudio se encuentran que no fue posible determinar la asociación entre la incidencia de viruela símica y la vía de administración empleada, aunque la administración intradérmica estuvo autorizada durante el periodo de estudio. Existe el riesgo de clasificaciones erróneas que afectar las estimaciones de la RTI, ya que las personas con estado de vacunación desconocido se asumieron que no estaban vacunadas y se excluyeron a aquellas con fecha de vacunación desconocida. Asimismo, no se pudo controlar por potenciales confusores como diferencias en las pruebas, comportamientos de mayor riesgo de exposición al virus, características del paciente (edad y condiciones médicas subyacentes como el VIH).

Los datos analizados corresponden al 56% de la población elegible para vacunación en Estados Unidos. Los autores también señalan que las estrategias de vacunación estuvieron centradas en PEP y PEP ampliada durante el período de estudio; sin embargo, algunos pacientes podrían haber recibido la vacuna antes de la exposición o podrían haber tenido exposiciones adicionales después de la vacunación. Se desconoce la duración de la protección con 1 dosis y la incidencia luego de 2 dosis no pudo ser evaluada.

b. Inmunogenicidad

Media geométrica de los títulos de anticuerpos

El desarrollo de la respuesta inmunitaria a lo largo del tiempo después de la administración por vía intradérmica y vía subcutánea fue muy similar, y los títulos máximos de anticuerpos neutralizantes transformados en \log_2 obtenidos después de la administración intradérmica a dosis de 0.1 ml no fueron inferiores⁴ a la vía subcutánea con la dosis completa de 0.5 ml. Estos resultados fueron consistentes en los cuatro ensayos. Ver Tabla 3

Tabla 3. Títulos máximos de anticuerpos luego de la 2^o dosis con la administración subcutánea versus intradérmica de la vacuna MVA-BN (Día 42 a Día 208)

Ensayo	Grupo SC-Líquida Punto máximo para la GMT expresada como Log ₂	Grupo ID-Líquida Punto máximo para la GMT expresada como Log ₂	Diferencia (IC 97.5%)
PRNT SLU	8.37	8.36	0.005 (0.43, 0.44)
PRNT BN	5.63	5.90	-0.27 (-0.77, 0.23)
ELISA SLU	9.66	9.52	0.14 (-0.21, 0.49)
ELISA BN	9.59	9.57	0.02 (-0.31, 0.35)

GMT: media geométrica de los títulos de anticuerpos, IC: intervalo de confianza

PRNT SLU: Títulos de anticuerpos neutralizantes mediante reducción en placa en ensayo de St. Louis University

PRNT BN: Títulos de anticuerpos neutralizantes mediante reducción en placa en ensayo de Bavarian-Nordic

ELISA SLU: Valores de ELISA mediante ensayo de St. Louis University

ELISA BN: Valores de ELISA mediante ensayo de Bavarian-Nordic

⁴ Para declarar no inferioridad, el límite superior del IC 97.5% de la diferencia de GMT en Log₂ debe ser < 1.

Seroconversión

Después de la segunda vacunación (día 42 a 208), el número máximo de respondedores (basado en el título máximo de anticuerpos) fue similar entre ambos grupos, entre 95% a 100% para la administración por vía intradérmica y en 95% a 99% para la vía subcutánea.

Para el día 208, los porcentajes de participantes respondedores habían disminuido, a valores entre 35.2% y 43.0% con la vía intradérmica y entre 39.2% y 59.4% para la vía subcutánea, según los ensayos PRNT BN y PRNT SLU respectivamente. Ver Tabla 4.

Tabla 4. Seroconversión luego de la 2° dosis con administración subcutánea versus intradérmica de la vacuna MVA-BN (punto máximo de los títulos de anticuerpos: Día 42 a Día 208)

Ensayo (punto de corte para seroconversión)	Grupo SC-Líquida n/N (%) (IC95%)	Grupo ID-Líquida n/N (%) (IC95%)
PRNT SLU (≥ 20)	146/149 (98.0) (94.2, 99.6)	146/146 (100) (97.5, 100)
PRNT BN (≥ 15)	142/149 (95.3) (90.6, 98.1)	138/146 (94.5) (89.5, 97.6)
ELISA SLU (≥ 50)	146/149 (98.0) (94.2, 99.6)	144/146 (98.6) (95.1, 99.8)
ELISA BN (≥ 50)	148/149 (99.3) (96.3, 100)	146/146 (100) (97.5, 100)

GMT: media geométrica de los títulos de anticuerpos, IC: intervalo de confianza

PRNT SLU: Títulos de anticuerpos neutralizantes mediante reducción en placa en ensayo de St. Louis University

PRNT BN: Títulos de anticuerpos neutralizantes mediante reducción en placa en ensayo de Bavarian-Nordic

ELISA SLU: Valores de ELISA mediante ensayo de St. Louis University

ELISA BN: Valores de ELISA mediante ensayo de Bavarian-Nordic

c. Eventos adversos serios

Cuatro participantes tuvieron un evento adverso serio (dolor de espalda, colitis isquémica, apendicitis y colitis) que se consideró no asociado con la vacuna. Todos habían recibido ambas dosis. No se reporta el número de participantes por grupo que reportaron estos eventos.

d. Eventos adversos locales (Reactogenicidad local)

La proporción de sujetos con reacciones locales después de la 1° dosis fue similar entre los grupos, 87.4% con la administración de 0.1 ml por vía intradérmica (grupo ID-Líquida) versus 86.8% de los que recibieron 0.5 ml por vía subcutánea con la formulación líquida (grupo SC-Líquida). Diferencia de riesgo: 1%, IC 95%: -6% a 8%. Respecto a la intensidad del evento adverso⁵, las reacciones locales moderadas/severas después de la 1° dosis fueron del 22.0% y 13.8% para los grupos ID-Líquida y SC-Líquida respectivamente (p=0.04). El dolor en el lugar de la inyección fue la reacción adversa local más frecuente con la administración subcutánea (65.4% para la vía ID vs 91% para la vía SC) y el prurito en el lugar de la inyección fue más frecuente en el grupo con la vía intradérmica (89% vs 48.5%).

Luego de la 2° dosis, la frecuencia de estos eventos adversos fue de 79.1% entre los participantes del grupo ID-Líquida versus 87.3% en el grupo SC-Líquida. Diferencia de riesgo: -8%, IC 95%: -16% a 0%.

Después de cualquier dosis, la proporción de participantes con eritema o induración en el lugar de la inyección fue mayor con la administración intradérmica: 100% vs 84.4% con la vía subcutánea. De estos, el 74.9% con la vía ID y el 46.7% con la vía SC presentaron reacciones de intensidad severa (>30 mm), respectivamente. Considerando un valor >100mm para calificar

⁵ Los eventos de reactogenicidad local en el lugar de la inyección distintos del eritema y la induración se clasificaron como leve (presente pero fácilmente tolerable), moderado (capaz de tolerar la actividad rutinaria con esfuerzo) y severo (incapaz de continuar con la actividad rutinaria). El eritema y la induración local se midieron y clasificaron como leves (<15 mm), moderados (15-30 mm) o severos (>30 mm).

como severa, la proporción de participantes con eritema e induración de intensidad severa fue de 5.8% y 7.8% para la vía intradérmica y subcutánea respectivamente.

Los eventos adversos de reactogenicidad local tuvieron una duración de al menos 30 días. En el grupo ID-Líquida, el 36.1 % de los participantes presentó una leve decoloración de la piel en el lugar de la inyección que duró ≥ 6 meses.

20 (10%) participantes del grupo ID-Líquida y 3 (2%) del grupo SC-Líquida no recibieron una segunda dosis debido a reactogenicidad local persistente (leve o mayor) en el momento de la 2^o dosis. Para garantizar 148 sujetos evaluables por brazo de estudio, se efectuó una modificación del protocolo que permitió que los participantes recibieran la 2^o dosis en el brazo contralateral si sólo presentaba eritema y/o induración leve al día 28.

e. Eventos adversos sistémicos (Reactogenicidad sistémica)

La frecuencia de reacciones adversas sistémicas que incluyen fiebre, mialgias, escalofríos, cefalea, náuseas, fatiga, cambios en el apetito y artralgias, en conjunto, fueron similares después de cualquiera de las dosis de la vacuna y también fueron similares entre los dos grupos (68.1% para el grupo ID-Líquida y 65.3% para el grupo SC-Líquida). La fatiga fue el síntoma más común en cada grupo después de cada vacunación (51.3% para el grupo ID-Líquida y 49.7% para el grupo SC-Líquida).

Luego de la 1^o dosis, la proporción de participantes con alguna reacción sistémica fue de 115/191 (60.2 %) para la administración intradérmica de una menor dosis de la vacuna MVA-BN en su formulación líquida (0.1 ml) en comparación a 86/167 (51.5 %) en el grupo con la administración subcutánea con la formulación líquida y dosis estándar (0.5 ml). La diferencia de riesgo fue de 9%, IC 95%: -2% a 19%. Se reportó que 6 (3.1%) de los receptores de la vacuna por vía intradérmica experimentaron eventos adversos sistémicos de intensidad severa⁶ luego de la 1^o dosis versus ninguno (0%) en los receptores de la vacuna por vía subcutánea con la formulación líquida.

Posterior a la 2^o dosis, 67/153 (43.8%) de los participantes vacunados por vía intradérmica reportaron algún evento adverso sistémico en comparación a 71/157(45.2%) de vacunados por vía subcutánea con la dosis y formulación estándar. La diferencia de riesgo fue de -1%, IC 95%: -12% a 10%. Un participante (0.7%) con vacunación intradérmica reportó un evento adverso sistémico de intensidad severa versus 3 (1.9%) de los que recibieron la dosis estándar con la formulación líquida por vía subcutánea.

Al considerar la severidad de la reacción sistémica, clasificada como ninguna/leve frente a moderada/severa, no hubo diferencias significativas en la proporción de participantes entre los grupos después de la 1^o dosis, 2^o dosis o cualquier dosis.

⁶ Clasificación de la intensidad de los eventos adversos sistémicos: Leve (presente pero fácilmente tolerable), moderada (capaz de tolerar la actividad rutinaria con esfuerzo) y severa (incapaz de continuar con la actividad rutinaria).

IV. CONCLUSIONES

- El objetivo fue sintetizar la evidencia disponible respecto a la efectividad y seguridad de la vacuna MVA-BN administrada por vía intradérmica para la prevención de la viruela símica
- La vacuna MVA-BN también denominada JYNNEOS, Imvamune ó Imvanex ha sido autorizada en el 2019 por la FDA de Estados Unidos para prevenir la viruela y viruela símica, bajo una administración por vía subcutánea en una serie de 2 dosis (0.5 ml por dosis) con un intervalo de 4 semanas de diferencia. En Agosto de 2022, la FDA y la EMA autorizaron el uso de emergencia para la administración por vía intradérmica de 0.1 ml por dosis, considerando las limitaciones actuales en el suministro de la vacuna.
- En adultos sanos sin antecedente de vacunación previa para viruela, la respuesta inmunitaria (títulos de anticuerpos neutralizantes y proporción de seroconversión) después de la administración de una 2º dosis, fue similar entre la vía intradérmica (ID) y la vía subcutánea (SC). Los títulos máximos de anticuerpos neutralizantes con la vía ID no fueron inferiores a los obtenidos con la administración SC. Evidencia procedente de 1 ensayo clínico, 295 participantes, seguimiento de hasta 208 días posteriores a la 2º dosis.
- No se reportaron eventos adversos serios relacionados a la vacunación. Evidencia procedente de 1 ensayo clínico, 295 participantes, seguimiento de hasta 208 días posteriores a la 2º dosis.
- En comparación a la vía SC, la vía intradérmica ID provocó más eventos adversos locales como eritema e induración en el lugar de la inyección (100% para ID vs 84% para SC) aunque el dolor fue menos frecuente (65% para ID vs 91% para SC). Los eventos adversos de reactogenicidad local tuvieron una duración de al menos 30 días, aunque con la administración ID, el 36 % de los participantes presentó una decoloración leve de la piel en el lugar de la inyección que duró ≥ 6 meses. Evidencia procedente de 1 ensayo clínico, seguimiento de hasta 14 días posteriores a la segunda dosis.
- La frecuencia de eventos adversos sistémicos fue similar entre ambas vías de administración (68% para ID vs 65% para SC). La fatiga fue el evento más frecuente en ambos grupos. Evidencia procedente de 1 ensayo clínico con seguimiento de hasta 14 días posteriores a la segunda dosis.
- La incidencia promedio ponderada entre los no vacunados fue 2 a 14 veces mayor que en aquellos que recibieron 1 dosis de MVA-BN. El estimado varía en función de la población incluida en el análisis. La evidencia procede de 1 estudio observacional ecológico que incluyó 32 jurisdicciones de Estados Unidos, en población elegible para profilaxis post-exposición frente a viruela símica. Durante el periodo analizado, la vía SC y la vía ID estaban autorizadas. Dado los sesgos potenciales del estudio para este desenlace, no es posible inferir una relación de causalidad entre la vacunación y los resultados observados, además de no poder determinarse el efecto aislado de la vía ID.

V. REFERENCIAS

1. US Food and Drug Administration. Monkeypox Update: FDA Authorizes Emergency Use of JYNNEOS Vaccine to Increase Vaccine Supply [Internet]. FDA. FDA; 2022 [citado el 3 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/monkeypox-update-fda-authorizes-emergency-use-jynneos-vaccine-increase-vaccine-supply>
2. US Food and Drug Administration. Review Memorandum. JYNNEOS. EUA Application Number: 28801 [Internet]. 2022. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/160785/download>
3. EMA. EMA's Emergency Task Force advises on intradermal use of Imvanex / Jynneos against monkeypox [Internet]. European Medicines Agency. 2022 [citado el 3 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/news/emas-emergency-task-force-advises-intradermal-use-imvanex-jynneos-against-monkeypox>
4. Frey SE, Wald A, Edupuganti S, Jackson LA, Stapleton JT, El Sahly H, et al. Comparison of lyophilized versus liquid modified vaccinia Ankara (MVA) formulations and subcutaneous versus intradermal routes of administration in healthy vaccinia-naïve subjects. *Vaccine*. el 22 de septiembre de 2015;33(39):5225–34.
5. Payne AB. Incidence of Monkeypox Among Unvaccinated Persons Compared with Persons Receiving ≥ 1 JYNNEOS Vaccine Dose — 32 U.S. Jurisdictions, July 31–September 3, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2022 [citado el 3 de octubre de 2022];71. Disponible en: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/71/wr/mm7140e3.htm>

VI. IDENTIFICACIÓN DE LOS AUTORES Y DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS

Autora

Fabiola Huaroto Ramírez¹

¹ Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP), Centro Nacional de Salud Pública, Instituto Nacional de Salud.

Este informe fue realizado con financiamiento del Instituto Nacional de Salud.

La autora declara no tener conflictos de interés en relación a los contenidos de este documento.

Repositorio general de documentos técnicos UNAGESP:

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

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

Anexo 1. Estrategia de búsqueda

Base de datos: MEDLINE

Plataforma: Pubmed

Fecha de búsqueda: 03/10/2022

Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
1	"jynneos"[Title/Abstract] OR "imvamune"[Title/Abstract] OR "IMVANEX"[Title/Abstract] OR "MVA-BN"[Title/Abstract] OR "Modified Vaccinia Ankara"[Title/Abstract]	585
2	"injections, intradermal"[MeSH Terms] OR "intradermal*"[Title/Abstract]	22044
3	("jynneos"[Title/Abstract] OR "imvamune"[Title/Abstract] OR "IMVANEX"[Title/Abstract] OR "MVA-BN"[Title/Abstract] OR "Modified Vaccinia Ankara"[Title/Abstract]) AND ("injections, intradermal"[MeSH Terms] OR "intradermal*"[Title/Abstract])	27

Base de datos: EMBASE

Plataforma: EMBASE

Fecha de búsqueda: 03/10/2022

Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
1	jynneos:ab,ti OR imvamune:ab,ti OR imvanex:ab,ti OR 'mva bn':ab,ti OR 'modified vaccinia ankara':ab,ti	740
2	'intradermal drug administration'/exp OR intradermal*:ab,ti	33887
3	(jynneos:ab,ti OR imvamune:ab,ti OR imvanex:ab,ti OR 'mva bn':ab,ti OR 'modified vaccinia ankara':ab,ti) AND ('intradermal drug administration'/exp OR intradermal*:ab,ti)	33

Base de datos: medRxiv

Fecha de búsqueda: 03/10/2022

Restricciones de idioma: Ninguno

Nº	Términos de búsqueda	Resultado
1	monkeypox	67