



Documento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – Informe de Respuesta Rápida N° 599

**Vacuna tetravalente CYD-TDV en poblaciones con seroprevalencia mayor al 70%**

Evidencia	Beneficio neto	Costo-efectividad e impacto presupuestario	
<input checked="" type="checkbox"/> Alta	<input type="checkbox"/> Mayor	<input type="checkbox"/> Razonable	 <p>La información disponible no permite hacer una recomendación definitiva, aunque hay elementos que favorecerían su incorporación. Para la decisión se deberían valorar otros factores</p>
<input type="checkbox"/> Moderada	<input checked="" type="checkbox"/> Considerable	<input checked="" type="checkbox"/> Incierto	
<input type="checkbox"/> Baja	<input type="checkbox"/> Menor	<input type="checkbox"/> No razonable	
<input type="checkbox"/> Muy baja / Nula	<input type="checkbox"/> Marginal/Nulo/Incierto		

**Vacuna tetravalente CYD-TDV en poblaciones con seroprevalencia menor al 70%**

Evidencia	Beneficio neto	Costo-efectividad e impacto presupuestario	
<input checked="" type="checkbox"/> Alta	<input type="checkbox"/> Mayor	<input type="checkbox"/> Razonable	 <p>La información disponible no permite hacer una recomendación definitiva, aunque hay elementos que sugieren que no debería ser. Para la decisión se deberían valorar otros factores</p>
<input type="checkbox"/> Moderada	<input type="checkbox"/> Considerable	<input checked="" type="checkbox"/> Incierto	
<input type="checkbox"/> Baja	<input checked="" type="checkbox"/> Menor	<input type="checkbox"/> No razonable	
<input type="checkbox"/> Muy baja / Nula	<input type="checkbox"/> Marginal/Nulo/Incierto		

Para estimar la magnitud del beneficio, se tomó en cuenta el impacto absoluto esperado. Aunque el beneficio relativo de la vacuna es similar en distintas seroprevalencias, el beneficio absoluto es muy distinto, y aumenta en poblaciones con mayor circulación del virus del Dengue.

Para ver el detalle sobre las definiciones y la ponderación utilizada ver el Anexo I.

Este documento fue realizado por el Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) a pedido de las instituciones públicas, de la seguridad social y privadas de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS. [www.iecs.org.ar/consorcios](http://www.iecs.org.ar/consorcios). Para citar este informe: Oubiña M, Augustovski F, Pichon-Riviere A, García Martí S, Alcaraz A, Bardach A, Ciapponi A. **Vacuna tetravalente CYD-TDV contra el Dengue**. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 599, Buenos Aires, Argentina. Noviembre 2017. ISSN 1668-2793. Disponible en [www.iecs.org.ar](http://www.iecs.org.ar)

## CONCLUSIONES

Evidencia de alta calidad demuestra que la vacuna tetravalente contra el dengue (CYD-TDV) es efectiva para prevenir la enfermedad sintomática, al comparar la incidencia de la misma en individuos vacunados versus no vacunados. El análisis de efectividad por subgrupos, demuestra que la misma es mayor en aquellos pacientes que han sido previamente sensibilizados de manera natural.

Una guía de la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda su aplicación en poblaciones que presentan una seroprevalencia mayor al 70%. En aquellas poblaciones con una seroprevalencia entre el 50 y 70%, refiere que su uso también sería aceptable, pero el impacto del programa sería menor. No recomienda su aplicación en poblaciones con una seroprevalencia menor al 50%. No se cuenta con información acerca de la seroprevalencia en Argentina, pero se estima que sería muy baja, en base a estudios de incidencia.

No se encontraron evaluaciones de tecnología sanitaria, ni políticas de cobertura en América Latina.

## CYD TETRAVALENT DENGUE VACCINE

### CONCLUSIONS

High-quality evidence shows that the CYD tetravalent dengue vaccine (CYD-TDV) is effective in preventing the symptomatic disease, when comparing its incidence on vaccinated versus non-vaccinated individuals. The effectiveness analysis by subgroups shows that it is higher than in those patients who have become previously and naturally sensitized.

The World Health Organization (WHO) recommends its administration in populations showing a seroprevalence higher than 70%. In those populations with a 50-70% seroprevalence, the WHO reports that its use would also be acceptable but the program impact would be lower. It does not recommend its administration to populations with a seroprevalence lower than 50%. There is no information available on its prevalence in Argentina, but it is estimated it would be low based on incidence studies.

No health technology assessments or coverage policies were found in Latin America.

**To cite this document in English:** Oubiña M, Augustovski F, Pichon-Riviere A, García Martí S, Alcaraz A, Bardach A, Ciapponi A. *CYD tetravalent dengue vaccine*. Health Technology Assessment, Rapid Response Report N° 599, Buenos Aires, Argentina. November 2017. ISSN 1668-2793. Available in [www.iecs.org.ar](http://www.iecs.org.ar)

## 1. Contexto clínico

El dengue es una enfermedad viral transmitida por la picadura del mosquito *Aedes aegypti*, vector de la enfermedad. El virus pertenece a la familia *Flaviviridae*, y existen cuatro variantes: los serotipos DEN1, DEN2, DEN3 y DEN4.<sup>1</sup>

El número de casos de dengue notificados anualmente a la Organización Mundial de la Salud ha aumentado de 0,4 a 1,3 millones entre 1996-2005, llegando a 2,2 millones en el 2010 y 3,2 millones en el 2015.<sup>2</sup>

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que alrededor de 50 a 100 millones de casos sintomáticos en los últimos años, predominantemente en Asia, seguida por América Latina y África. Los casos de infección que presentan síntomas probablemente representen alrededor del 25% de todas las infecciones por el virus.<sup>2</sup> La incidencia reportada promedio entre 1995 y 2009 en Argentina fue de 1,6 casos por cada 100.000 habitantes, mientras que en países como Brasil, Paraguay y Bolivia es de 196, 107, y 108 casos cada 100.000 habitantes, respectivamente.<sup>3</sup>

En cuanto a las manifestaciones clínicas de la enfermedad, las formas leves se presentan como un cuadro febril agudo de duración limitada. Las formas severas, se caracterizan por la presencia de manifestaciones hemorrágicas, lo que puede ocasionar shock hipovolémico y muerte.<sup>1</sup>

Se plantea el uso de la vacuna contra el dengue, dado que podría disminuir la incidencia, la mortalidad, y el número de hospitalizaciones por dicha infección.

## 2. Tecnología

La vacuna CYD-TDV (Dengvaxia®) es una vacuna recombinante a virus atenuado de los cuatro serotipos virales (DEN1, DEN2, DEN3, DEN4) insertados en el esqueleto de la vacuna de la fiebre amarilla.<sup>2</sup> Es un producto liofilizado para ser reconstituido antes de la inyección y aplicado en una dosis de 0,5 ml en por vía subcutánea. Se indica a pacientes de 9 a 60 años y debe administrarse en tres dosis a los 0, 6 y 12 meses.<sup>2</sup>

La vacuna está contraindicada en individuos con un historial de reacción alérgica a cualquier componente de la vacuna de dengue; individuos con inmunodeficiencia celular congénita o adquirida; personas con infección por VIH sintomática o con infección asintomática por VIH cuando se acompaña de evidencia de deterioro de la función inmune; mujeres embarazadas o mujeres en lactancia; además la aplicación debería ser pospuesta en personas con síndrome febril.<sup>2</sup>

Se encuentra aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de Filipinas (FDA, su sigla del inglés *Food and Drug Administration*) y por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de Argentina (ANMAT).<sup>4,5</sup>

Actualmente la vacuna no se encuentra incluida en la Alianza Mundial para Vacunas e Inmunización (GAVI, su sigla del inglés, *Global Alliance for Vaccines and Immunizations*), pero está evaluándose su inclusión.<sup>6</sup>

### 3. Objetivo

El objetivo del presente informe es evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura del uso de la vacuna tetravalente CYD-TDV contra el dengue.

### 4. Métodos

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas, en buscadores genéricos de internet, y financiadores de salud. Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), evaluaciones económicas, guías de práctica clínica (GPC) y políticas de cobertura de diferentes sistemas de salud.

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

En CRD (del inglés *Centre for Reviews and Dissemination- University of York*), en *Tripdatabase*, en los sitios web de financiadores de salud y de sociedades científicas, así como en los buscadores genéricos de internet se buscó con el nombre de la tecnología y sus sinónimos y/o la patología.

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

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

**Tabla 1. Criterios de inclusión. Pregunta PICO**

<b>Población</b>	Población general.
<b>Intervención</b>	Vacuna tetravalente CYD-TDV contra el dengue
<b>Comparador</b>	No vacunación/placebo
<b>Resultados (en orden decreciente de importancia)</b>	Eficacia: disminución de la incidencia de dengue en poblaciones vacunadas, disminución de la mortalidad, hospitalizaciones, tasa de seroconversión. Seguridad: número de muertes asociadas al tratamiento, incidencia de eventos adversos graves.
<b>Diseño</b>	Revisiones sistemáticas y meta-análisis, ensayos clínicos controlados aleatorizados, informes de evaluación de tecnologías, evaluaciones económicas, guías de práctica clínica, políticas de cobertura.

## 5. Resultados

Se incluyeron dos RS, una GPC, una evaluación económica, y cuatro informes de políticas de cobertura.

Las definiciones de los puntos finales y las escalas utilizadas en los estudios se describen en el Anexo II.

### 5.1 Eficacia y seguridad

Malisheni y cols.<sup>7</sup> publicaron en 2017 una RS con meta-análisis (MA) compuesta por diez ECAs (n = 36.000 sujetos entre 1 y 17 años). La efectividad de la vacuna se evaluó a los 25 meses de aplicada la misma, comparando la incidencia de infecciones sintomáticas confirmadas por serología en el grupo vacunado (1,55%) versus el grupo control (3,56%), con un RR 0,46; IC 95%: 0,36 – 0,60. Además, se evaluó la efectividad de la vacuna mediante la reducción del riesgo relativo (RRR). Para todos los serotipos, la RRR fue del 54% (IC 95%: 40% - 64%), mientras que la evaluación específica de cada serotipo demostró una RRR de 77% ; IC 95%: 66% - 85% para el serotipo 4, una RRR de 75%; IC 95%: 65% - 82% para el serotipo 3, una RRR de 50%; IC 95%: 36% - 61% para el serotipo 1 y una RRR de 34%; IC 95%: 14% -49% para el serotipo 2. En cuanto a la seguridad de la vacuna, no se reportó un aumento significativo de las reacciones en el sitio de inyección ni de las reacciones sistémicas como fiebre, cefalea y astenia.

Godoi y cols.<sup>8</sup> publicaron en 2017 una RS con MA compuesta por nueve ECAs (n = 35.000 sujetos entre 4 y 18 años). La efectividad se midió comparando la incidencia de infecciones a los 13 meses de aplicada la vacuna entre aquellos sujetos vacunados versus no vacunados. Se observó una tasa de infectados en el grupo vacunado de 1,6% versus el grupo control de 3,91% con un RR 0,41; IC 95%: 0,35 – 0,48. Además se evaluó la RRR, cuyo valor para todos los serotipos fue de 60%; IC 95%: 49% - 69%, mientras que la evaluación específica mostró que la vacuna se asoció a una RRR del 77%; IC 95%: 66% - 84% para el serotipo 4, un RR de 71%; IC 95%: 62% - 78% para el serotipo 3, un RR de 55%; IC 95%: 45% - 62% para el serotipo 1, y un RR de 43%; IC 95%: 26% - 56% para el serotipo 2. En cuanto a la seguridad, se observó que las reacciones locales como eritema, e inflamación del sitio de inoculación fueron más frecuentes en el grupo vacunado. No se observaron diferencias significativas en eventos sistémicos como fiebre, astenia, cefalea, mialgias. Al realizar un análisis de subgrupos en cuanto a la sensibilización previa, se observó una RRR no significativa en los pacientes previamente seronegativos (tasa de infectados entre los vacunados fue del 2,4%, mientras que en el grupo de no vacunados fue del 3,82%, RRR 38%, p= 0,06). Por el contrario, sí se observó una RRR significativa en los pacientes previamente seropositivos (tasa de infectados entre los vacunados fue el 0,66%, mientras que el grupo de pacientes no vacunados fue del 3,04%, RRR 88%; p<0,0001).

Flasche y cols.<sup>9</sup> publicaron una evaluación económica en 2016 para evaluar la costo-efectividad de la vacuna CYD-TVD en Brasil usando como perspectiva el sistema de salud público. El horizonte temporal fue de 30 años. El autor concluye que en regiones de alta prevalencia (mayor al 70%), la vacunación produciría una reducción de la tasa de hospitalizaciones relacionadas en un 20%, mientras que en regiones de baja prevalencia (menor al 30%) llevaría a un aumento de hospitalizaciones debido a que

en pacientes previamente seronegativos que reciban la vacuna, una infección con el virus del dengue produciría un cuadro similar a una infección secundaria.

**Tabla 2. Efectividad de la vacuna contra el dengue**

Estudio	Resultado
Malisheni 2017	La efectividad de la vacuna, medida mediante la reducción del riesgo relativo para todos los serotipos es del 54% (IC 95% 40-64%).
Godoi 2017	La efectividad de la vacuna, medida mediante la reducción del riesgo relativo para todos los serotipos es del 60% (IC 95% 49-69).

### **5.2 Guías de práctica clínica y Políticas de cobertura**

En el 2016 la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó un documento que recomienda considerar la introducción de la vacuna contra el dengue en regiones (nacionales o subnacionales) donde los datos epidemiológicos indiquen una alta carga de enfermedad (seroprevalencia mayor al 70%), para maximizar el impacto en la salud pública y la efectividad de costos. En regiones con seroprevalencia entre 50% y 70% la aplicación es aceptable pero el impacto del programa podría ser menor. Recomienda la no implementación de la vacuna en regiones donde la seroprevalencia sea inferior al 50%. La guía refiere además que no hay recomendación para la vacunación de los viajeros o trabajadores de la salud.<sup>2</sup>

A continuación, se detalla el contenido de las políticas de cobertura, guías de práctica clínica y recomendaciones de sociedades científicas de diferentes países de Latinoamérica y el mundo. Para favorecer la comparación, se muestran sintéticamente en la Tabla 3.

Tabla 3: Resumen de las políticas de cobertura y recomendaciones relevadas

Financiadador o Institución		País	Año	Indicación en poblaciones con seroprevalencia mayor al 70%	Indicación en poblaciones con seroprevalencia menor al 70%	
Políticas de Cobertura	ARGENTINA					
	Superintendencia de Servicios de Salud (PMO/SUR) (#) <sup>10,11</sup>		Argentina	2004/2016	NM*	NM*
	OTROS PAÍSES DE LATINOAMÉRICA					
	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologías no SUS <sup>12</sup>		Brasil	2017	NM	NM
	Agência Nacional de Saúde Suplementar <sup>13</sup>		Brasil	2017	NM	NM
	Garantías Explícitas en Salud (#) <sup>14</sup>		Chile	2017	NM*	NM*
	POS (#) <sup>15</sup>		Colombia	2017	NM*	NM*
	Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos CSG (#) <sup>16</sup>		México	2017	NM*	NM*
	Fondo Nacional de Recursos (#) <sup>17</sup>		Uruguay	2017	NM*	NM*
	OTROS PAÍSES					
	Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) <sup>18</sup>		Alemania	2017	NM	NM
	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) <sup>19</sup> (#)		Australia	2017	NM†	NM†
	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) <sup>20</sup>		Canadá	2017	NM	NM
	Haute Autorité de Santé (HAS) <sup>21</sup>		Francia	2017	NM	NM
	Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS) <sup>22</sup>		EE.UU.	2017	NM	NM
	Aetna <sup>23</sup>		EE.UU.	2017	NM	NM
Anthem <sup>24</sup>		E.E.U.U	2017	NM	NM	
Cigna <sup>25</sup>		EE.UU.	2017	NM	NM	
National Institute for Health and Care Excellence (NICE) <sup>26</sup>		Reino Unido	2017	NM	NM	
GPC	Organización Mundial de la Salud (OMS)		-	2016	Si	Sí‡

†En preparación

‡Se recomienda para aquellas poblaciones con seroprevalencia entre 50 y 70% el impacto de la estrategia de vacunación sería menor

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

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

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

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

## Informe de Respuesta Rápida

### ***Vacuna tetravalente CYD-TDV contra el Dengue***

Fecha de realización: Noviembre de 2017

ISSN 1668-2793

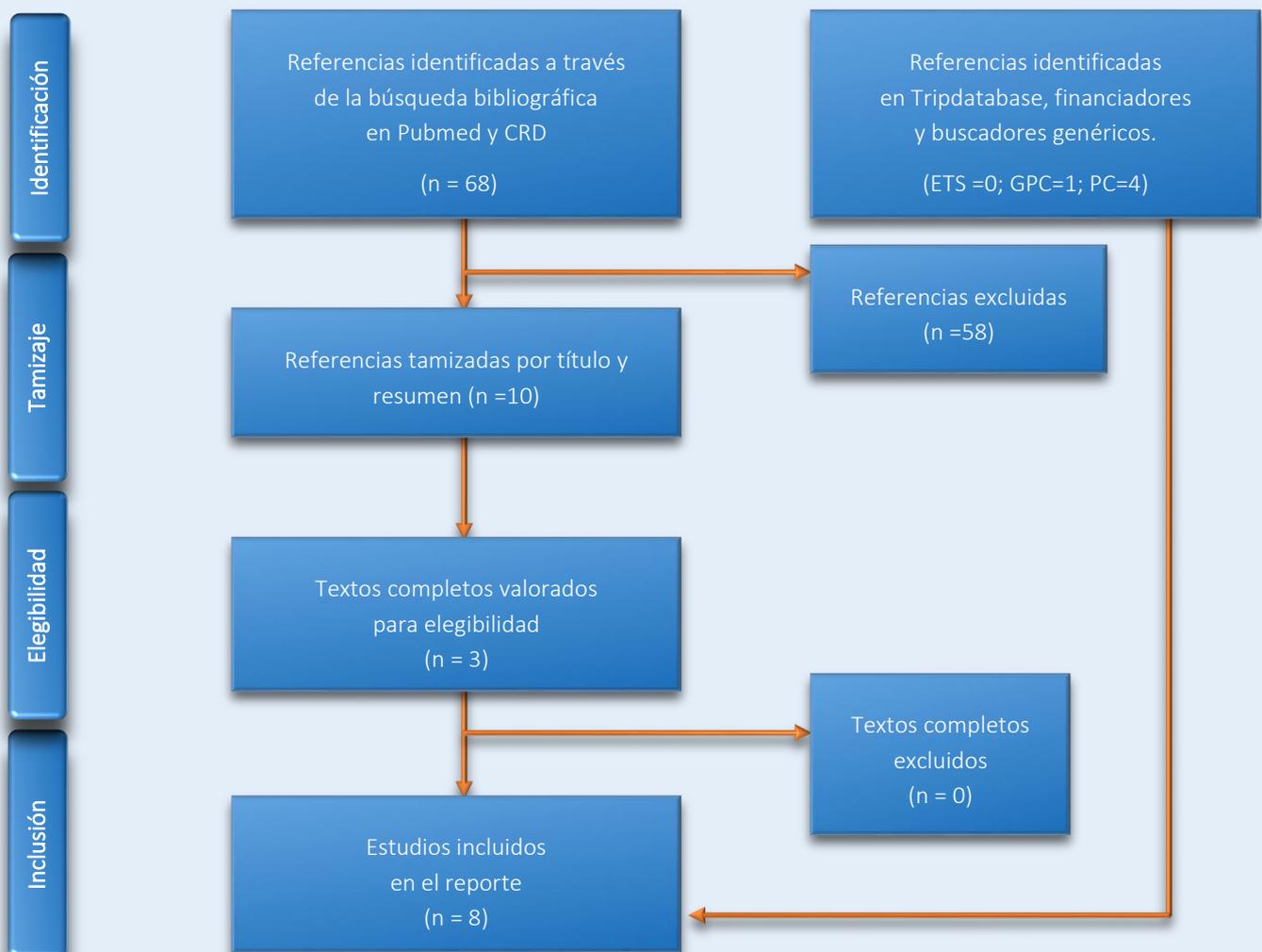
Si Ud. desea contactarnos por sugerencias, correcciones y/o modificaciones, puede comunicarse al Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria a través de los siguientes medios: Tel./Fax: (+54-11) 4777-8767. Mail: [info@iecs.org.ar](mailto:info@iecs.org.ar) Formulario de contacto web: <http://www.iecs.org.ar/contacto/>

**IECS** – Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Derechos reservados. Este documento puede ser utilizado libremente sólo con fines académicos. Su reproducción por o para organizaciones comerciales solo puede realizarse con la autorización expresa y por escrito del Instituto.

## Anexo I. METODOLOGÍA

Para la búsqueda de información en Pubmed se utilizó la siguiente estrategia de búsqueda: (Dengue Vaccines[Mesh] OR DENGVAXIA[tiab] OR ((Dengue[tiab]) AND (Vaccine\*[tiab]))) AND (Therapy/Narrow[filter])

Figura 1. Diagrama de flujo de los estudios identificados y seleccionados



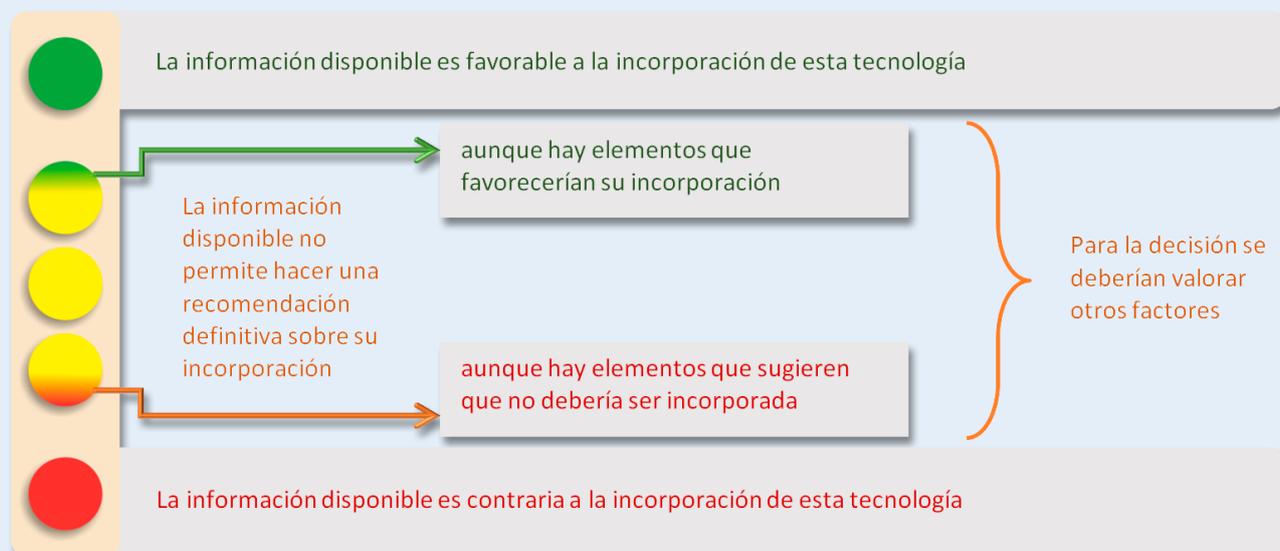
ETS, Evaluaciones de tecnologías sanitarias. GPC, Guías de práctica clínica. PC, políticas de cobertura.

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

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

Las definiciones utilizadas en cada dominio pueden visualizarse en la Tabla 2.

La ponderación de los tres dominios se representa en la siguiente escala:



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

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

**Tabla 4. Matriz de Valoración de Resultados. Dimensiones cardinales incorporadas, y definición de cada estrato**

Calidad de la evidencia (basada en GRADE) <sup>€</sup>	
Alta	Es muy improbable que futuras investigaciones cambien la estimación del efecto.
Moderada	Es probable que futuras investigaciones puedan cambiar la estimación del efecto.
Baja	Es muy probable que futuras investigaciones cambien la estimación del efecto.
Muy baja - Nula	Cualquier estimación del efecto es incierta.
Beneficio neto (basada en IQWiG) <sup>¥</sup>	
Mayor	Sobrevida (RR $\leq 0,85$ ) ó Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios / Calidad de vida (RR $\leq 0,75$ )
Considerable	Sobrevida (RR $> 0,85$ y $\leq 0,95$ ) Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios / Calidad de vida (RR $> 0,75$ y $\leq 0,90$ ) Síntomas no serios (o no severos o complicaciones tardías) y eventos adversos no serios (RR $\leq 0,80$ )
Menor	Sobrevida (RR $> 0,95$ y $< 1$ ) Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios / Calidad de vida (RR $> 0,90$ y $< 1$ ) Síntomas no serios (o no severos o complicaciones tardías) y eventos adversos no serios (RR $> 0,80$ y $\leq 0,90$ )
Marginal - Nulo - Incierto - Negativo	Los beneficios son insignificantes ó no hay beneficio ó el mismo es incierto ó hay perjuicio.
Costo-efectividad e impacto presupuestario (desarrollado por IECS)	
Razonable	Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que es costo-ahorrativo en Argentina ó Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que es costo-efectivo en Argentina y no hay motivos para pensar en un impacto presupuestario / organizacional elevado (sobre todo porque no aplica a una población grande) ó El impacto presupuestario esperado es pequeño, no es un costo alto en relación a su comparador, afecta a una población pequeña y la relación entre el tamaño del beneficio neto y el costo hace creer que podría ser costo-efectivo.
Incierto	No cumple criterios para Razonable o para No razonable (esto incluye intervenciones costo-efectivas con impacto presupuestario elevado).
No razonable	Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que no es costo-efectivo en Argentina ó Si bien no existe evidencia de adecuada calidad sobre su costo-efectividad, hay motivos para pensar que NO sería costo-efectivo en Argentina (el costo es alto en relación a su comparador, y además la relación entre el tamaño del beneficio neto y el costo no parece razonable).

<sup>€</sup>Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. *BMJ : British Medical Journal*. 2008;336(7650):924-926.

<sup>¥</sup> Institute for Quality and Efficiency in Health Care. *IQWiG Methods Resources. IQWiG General Methods*. Cologne, Germany. 2015. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0082853/>

<sup>‡</sup>Haynes RB, et.al. *BMJ (Clinical research ed.)*. 2005;330(7501):1179.

**ANEXO II. EJEMPLO DE POLÍTICA DE COBERTURA: Vacuna tetravalente CYD-TDV contra el Dengue**

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

**SEXO, GRUPO ETARIO, PATOLOGÍA, SUBTIPO/ESTADIO**

Pacientes entre 9 y 60 años de edad con o sin serología previa para cualquier serotipo del virus Dengue que habiten una región con una seroprevalencia de dengue mayor al 70% idealmente para esperar un impacto considerable en el control de casos, o bien en regiones con una seroprevalencia entre el 50% - 70% para esperar un impacto menor en el control de casos.

No se recomienda su aplicación a personal de salud ni a viajeros que no estén contemplados en el párrafo anterior.

**DOSIS, TIEMPO, CRITERIOS DE MANTENIMIENTO Y DE SUSPENSIÓN**

Se indican tres aplicaciones: 0, 6 y 12 meses. Las aplicaciones son subcutáneas en una dosis de 0,5 ml tanto para adultos como niños.

**REQUISITOS PARA EVALUAR LA COBERTURA**

El paciente debe estar radicado en una región que cumpla con una de las siguientes condiciones

- 1) seroprevalencia para dengue mayor al 70%, para esperar una costo-efectividad considerable.
- 2) seroprevalencia entre 50 y 70% para esperar una costo-efectividad menor.

No se recomienda su implementación en poblaciones con seroprevalencia menor a 50%

## BIBLIOGRAFÍA

1. Epidemiología de las Arbovirosis. Dirección de Epidemiología. Ministerio de Salud de la Nación Argentina.; 2016: <https://www.paho.org/arg/images/gallery/mosquitos/jornadas/argentina-mosquitos-jornadas-MSAL-Epidemiologia.pdf?ua=1>. Accessed 20 10 2017.
2. Dengue vaccine: WHO position paper - July 2016. *Releve epidemiologique hebdomadaire*. Jul 29 2016;91(30):349-364.
3. Cafferata M BA, Rey Ares L, Alcaraz A. Dengue Epidemiology and Burden of Disease in Latin America and the Caribbean: A Systematic Review of the Literature and Meta-Analysis. Institute for Clinical Effectiveness and Health Policy (IECS); 2014: <https://www.ispor.org/ValueInHealth/ShowValueInHealth.aspx?issue=FC146BA2-14E9-4E82-BACB-7D99D8CA8305>. Accessed 2017 10 24.
4. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (A.N.M.A.T.) Disposición Número 3135. Argentina. 2017: [http://www.anmat.gov.ar/boletin\\_anmat/marzo\\_2017/Dispo\\_3135-17.pdf](http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/marzo_2017/Dispo_3135-17.pdf). Accessed 20 10 2017.
5. Food And Drug Administration Philippines. Dengue Tetravalent Vaccine. Philippines. 2017: <http://www.fda.gov.ph/consumers-corner/registered-drugs-2/353202-BR-1129>. Accessed 20 10 2017.
6. Kallenberg J. World Health Organization. Gavi's Vaccine Investment Strategy. 2014. [http://www.who.int/immunization/research/meetings\\_workshops/4\\_Kallenberg\\_pdvac\\_sept14.pdf?ua=1](http://www.who.int/immunization/research/meetings_workshops/4_Kallenberg_pdvac_sept14.pdf?ua=1). Accessed 20 10 2017.
7. Malisheni M, Khaiboullina SF, Rizvanov AA, Takah N, Murewanhema G, Bates M. Clinical Efficacy, Safety, and Immunogenicity of a Live Attenuated Tetravalent Dengue Vaccine (CYD-TDV) in Children: A Systematic Review with Meta-analysis. *Frontiers in immunology*. 2017;8:863.
8. Godoi IP, Lemos LL, de Araujo VE, Bonoto BC, Godman B, Guerra Junior AA. CYD-TDV dengue vaccine: systematic review and meta-analysis of efficacy, immunogenicity and safety. *Journal of comparative effectiveness research*. Mar 2017;6(2):165-180.
9. Flasche S, Jit M, Rodriguez-Barraquer I, et al. The Long-Term Safety, Public Health Impact, and Cost-Effectiveness of Routine Vaccination with a Recombinant, Live-Attenuated Dengue Vaccine (Dengvaxia): A Model Comparison Study. *PLoS medicine*. Nov 2016;13(11):e1002181.
10. Ministerio de Salud. Salud Pública. Resolución 310/2004. Programa Médico Obligatorio (PMO). Anexo II. Catálogo de prestaciones. 2004. <http://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/anexos/70000-74999/73649/res201-2002MS-anexoII.htm>. Accessed 20 10 2017.
11. Ministerio de Salud de la Nación. Superintendencia de Servicios de Salud. Resolución 46/2017. Argentina. 2017. <https://www.boletinoficial.gob.ar/#!DetalleNorma/158769/20170208>. Accessed 20 10 2017.
12. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologías no SUS. Brasil2017: <http://conitec.gov.br>. Accessed 20 10 2017.
13. Agência Nacional de Saúde. Brasil2017: <http://www.ans.gov.br>. Accessed 20 10 2017.
14. Garantías Explícitas en Salud. 2017: <http://www.supersalud.gob.cl/difusion/572/w3-propertyvalue-3130.html>. Accessed 20 10 2017.
15. Plan Obligatorio de Salud (POS). Colombia2017: <http://www.minsalud.gov.co/salud/POS/mi-plan/Paginas/Mi-Plan.aspx>. Accessed 20 10 2017.
16. Cuadro Básico de Medicamentos. México2017: <http://www.csg.gob.mx/>. Accessed 20 10 2017.
17. Fondo Nacional de Recursos. Uruguay2017: <http://www.fnr.gub.uy>. Accessed 20 10 2017.
18. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA). 2017: <https://www.g-ba.de/>. Accessed 20 10 2017.
19. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Australia2017: <http://www.pbac.pbs.gov.au>. Accessed 20 10 2017.
20. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Canada2017: <https://www.cadth.ca>. Accessed 20 10 2017.
21. Haute Autorité de Santé. 2017: [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/fc\\_1249601/en/evaluation-recommandation](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/fc_1249601/en/evaluation-recommandation). Accessed 20 10 2017.
22. Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS) United States2017: <http://www.cms.gov>. Accessed 20 10 2017.
23. Aetna. Aetna2017: <https://www.aetna.com/health-care-professionals.html>. Accessed 20 10 2017.
24. Anthem. United States2017: <https://www.anthem.com/health-insurance/home/overview>. Accessed 20 10 2017.
25. Cigna. United States2017: [https://cignaforhcp.cigna.com/web/public/resourcesGuest!/ut/p/b1/hc\\_JDoIwFAXQLzJ9VUG2dUDA CS2U0o1pHLAKBQwO8PWie\\_XtbnJuch8SiCOh5V0lslK5lUK7C3O7mlomdig4U8-3wfVh5GJKe2BBC-IWwJc8K8ft2DwHRgoQBz6W3qui1mwX\\_IsHOaNenpzFmO6MNx5SvBskleNsip6GeA6fJRU1eWQXHVq hpEnpR7eAi1GQienTwaU0YXdEkYWHHZZYPbaOXZ3ZYEiJD5bf7yydPLsgIqMNxw65AVdRxPz/dl4/d5/](https://cignaforhcp.cigna.com/web/public/resourcesGuest!/ut/p/b1/hc_JDoIwFAXQLzJ9VUG2dUDA CS2U0o1pHLAKBQwO8PWie_XtbnJuch8SiCOh5V0lslK5lUK7C3O7mlomdig4U8-3wfVh5GJKe2BBC-IWwJc8K8ft2DwHRgoQBz6W3qui1mwX_IsHOaNenpzFmO6MNx5SvBskleNsip6GeA6fJRU1eWQXHVq hpEnpR7eAi1GQienTwaU0YXdEkYWHHZZYPbaOXZ3ZYEiJD5bf7yydPLsgIqMNxw65AVdRxPz/dl4/d5/)

- L2dBIS9nQSEh/?WT.z\_nav=healthcare-professionals%2Fresources-for-health-care-professionals%2Fclinical-payment-and-reimbursement-policies%2Fclaim-policies-procedures-and-guidelines%3BBody%3BCoverage%20Positions. Accessed 20 10 2017.
26. National Institute for Health and Care Excellence. United Kingdom; 2017: <https://www.nice.org.uk>. Accessed 20 10 2017.