

EVALUACIÓN DE LA EFECTIVIDAD DE LA INMUNIZACIÓN CON NIRSEVIMAB (BEYFORTUS) FRENTE A INFECCIÓN GRAVE POR EL VIRUS RESPIRATORIO SINCITAL

PROTOCOLO DEL ESTUDIO

Versión 19 de febrero de 2024

Grupo de trabajo

Promotor: Área de Programas de Vacunación. Dirección General de Salud Pública. Ministerio de Sanidad (Aurora Limia, Carmen Olmedo).

Coordinador científico y operativo: Unidad de Vigilancia de Virus Respiratorios. Departamento de Enfermedades Transmisibles. Centro Nacional de Epidemiología ISCIII (Susana Monge, Amparo Larrauri, Inmaculada Jarrín, Tania Carolina Puma)

Co-coordinador científico: Instituto de Salud Pública y Laboral de Navarra (Jesús Castilla)

Representantes de las CCAA: Andalucía (David Moreno Pérez, Nicola Lorusso), Aragón (Begoña Adiego, Manuel Méndez), Asturias (Marta Huerta Huerta, Pilar Alonso Vigil, Ana Fernández Ibáñez), Islas Baleares (Pere Balliu, Miguel Fiol, Victoria Cabanillas), Islas Canarias (Nieves López, Ana Barreno, Eva Rivas), Cantabria (Manuel Galán Cuesta, Luis Viloria), Castilla y León (M^a Jesús Rodríguez Recio, M^a del Carmen Pacheco Martínez, Virginia Álvarez), Castilla – La Mancha (María Victoria García Rivera, Arturo Caballero, Antonia Santos Azorín, Gonzalo Gutiérrez Ávila), Cataluña (Montserrat Martínez Marcos, Jacobo Mendioroz), C. Valenciana (Eliseo Pastor Villalba, Ana Sofía Lameiras Azebedo, Sergio Fernández Martínez), Extremadura (Noa Batalla Rebollo, Juan Antonio Linares), Galicia (Rosa María Álvarez, Teresa Otero, Olaia Pérez), Madrid (Mariló Lasheras, José Francisco Barbas del Buey, Ángeles Gutiérrez, Marcos Alonso), Murcia (Jaime Jesús Martín Pérez, Lourdes Duro Gómez, Isabel Barranco Boada, Matilde Zornoza Moreno), Navarra (Manuel García Cenoz, Jesús Castilla, Itziar Casado Buesa), País Vasco (Rosa Sancho Martínez, Fernando González Carril, Pello Latasa), La Rioja (Eva Martínez Ochoa, Belén Berradre Sáenz, Carmen Ibáñez), Ceuta (Ninoska Zulamith Lopez Berrios, Violeta Ramos Marín, Julián Manuel Domínguez Fernández), Melilla (Daniel Castrillejo y Luisa Fernanda Hermoso)

Otras instituciones colaboradoras: Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias, DGSP, Ministerio de Sanidad (María José Sierra, Sonia Fernández), Grupo de Trabajo asesor del Ministerio de Sanidad para el Nirsevimab (Andrés Antón Pagarolas, Cristina Calvo Rey, David Moreno Pérez, Carlos Rodrigo Gonzalo de Liria, Manuel Sánchez Luna, M^a del Carmen Pacheco Martínez, Jaime Jesús Pérez Martín, Matilde Zornoza Moreno, Beatriz Tabarés Rodríguez, Amós José García Rojas, M^a Jesús Fernández Cortizo, Antoni Soriano Arandes, Tamara Domingo Pérez)



Índice de contenido

Índice de contenido.....	2
Justificación	3
Hipótesis del estudio.....	4
Estudio 1. Efectividad de Nirsevimab administrado lo más cercano posible al nacimiento.....	4
Objetivos	4
Métodos	5
<i>Definición de la cohorte subyacente</i>	5
<i>Muestreo de los casos y los controles</i>	6
<i>Contraste Causal</i>	7
Estudio 2. Efectividad de nirsevimab administrado como catch-up durante octubre de 2023 en menores de 6 meses, incluyendo de alto riesgo.....	7
Objetivos	7
Métodos	8
<i>Definición de la cohorte subyacente</i>	8
<i>Muestreo de los casos y los controles</i>	9
<i>Contraste causal</i>	11
Aspectos éticos.....	11
Fuentes y procesamiento de los datos.....	12
Tamaño y selección de la muestra	13
Cronograma tentativo	14
Apéndice 1: Plan de selección de la muestra paso a paso	15
Apéndice 2: Fechas específicas por Comunidades Autónomas	18
Apéndice 3: Flujo de datos.....	19
Apéndice 4: Diagramas causales	21
Apéndice 5: Meta-data del estudio.....	22
Apéndice 6: Tamaño de la muestra	30
Apéndice 7: Ajuste por la censura informativa	33

Justificación

La incorporación de nuevas herramientas farmacológicas preventivas, como el nirsevimab (Beyfortus), indicado para reducir el impacto del virus respiratorio sincitial (VRS) en una población especialmente vulnerable como es la de recién nacidos y lactantes menores de seis meses, hace necesaria la evaluación de su efectividad en condiciones reales de aplicación. Esta evaluación adquiere mayor relevancia si tenemos en cuenta que el Nirsevimab es el primer medicamento aprobado por la Agencia Europea del Medicamento para prevenir las formas graves de la infección por VRS y que España será de los pocos países de la Unión Europea que implemente una campaña de inmunización en menores de 6 meses a escala poblacional de cara a la temporada de virus respiratorios 2023/24. Los resultados de este estudio podrían ayudar a disponer de datos de cara al diseño de futuras campañas tanto en nuestro territorio como en el resto de países.

Según las recomendaciones de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones¹ se han establecido tres indicaciones para la utilización de Nirsevimab en menores de 6 meses para la temporada 2023/24:

1. Administración lo más cercana al nacimiento, a los niños nacidos durante la temporada de VRS², referido a partir de ahora como “administración al nacimiento”.
2. Administración al inicio de la temporada³ a todos los niños menores de 12 o 24 meses⁴ con comorbilidades, referido a partir de ahora como “administración a individuos de alto riesgo”.
3. Administración al inicio de la temporada³ a todos los niños menores de 6 meses⁴, referido a partir de ahora como “campaña de catch-up”.

Al tratarse de intervenciones con indicación diferenciada, los estudios se tienen que plantear con diseños y objetivos diferentes. La tercera indicación contiene a la segunda para los menores de 6 meses, por lo que conceptualmente el diseño es similar para ese grupo de edad. Por ello, se plantean aquí dos estudios: el primero para estimar la efectividad de nirsevimab administrada al nacimiento y, el segundo, para estimar la efectividad de nirsevimab administrado como campaña de catch-up, incluyendo a individuos de alto riesgo menores de 6 meses. No se abordará en este estudio la efectividad en niños de alto riesgo mayores de 6 meses en el momento de la administración de nirsevimab, No todas las comunidades autónomas (CCAA) van a aplicar ambas estrategias, con lo que se realizará uno u otro estudio, o ambos, de acuerdo a la estrategia seguida en cada CA y de acuerdo a las recomendaciones finalmente implementadas en cada una.

¹ Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Recomendaciones de utilización de nirsevimab frente a virus respiratorio sincitial para la temporada 2023-2024. Julio 2023. CISNS. Ministerio de Sanidad. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/comoTrabajamos/docs/Nirsevimab.pdf>

² Se recomienda la administración lo más cercana posible al nacimiento a los nacidos entre el 1 de octubre de 2023 y el 31 de marzo de 2024. Sin embargo, las fechas específicas para esta recomendación varían entre CCAA.

³ Se puede comenzar el 1 de octubre, pero no todas las CCAA comenzaron en esa fecha.

⁴ La edad se define en base a las fechas de nacimiento incluidas en la recomendación. Para una campaña iniciada en octubre de 2023 se incluirían los nacidos entre el 1 de abril y el 30 de septiembre de 2023. La recomendación finalmente realizada varía en cada CA.

Hipótesis del estudio

La administración de Nirsevimab en niños menores de 6 meses reduce en al menos un 70% la probabilidad de sufrir un ingreso hospitalario debido a infección por VRS durante la temporada de circulación de este virus, entre el 1 de octubre y el 31 de marzo del año siguiente.

La administración de Nirsevimab reduce en al menos un 70% la probabilidad de sufrir un ingreso hospitalario debido a infección por VRS tanto cuando se administra en los recién nacidos, dentro de las primeras 2 semanas de vida, como cuando se administra como catch-up en niños menores de 6 meses, independientemente de los meses cumplidos en el momento de la administración del Nirsevimab.

La administración de Nirsevimab reduce en al menos un 70% la probabilidad de sufrir eventos de mayor gravedad relacionados con la infección por el VRS, como el ingreso en UCI, necesidad de ventilación mecánica no invasiva, necesidad de ventilación mecánica invasiva o fallecimiento intrahospitalario.

La efectividad del Nirsevimab no difiere en función del sexo, el peso al nacimiento, la edad gestacional o la presencia de comorbilidades

Estudio 1. Efectividad de Nirsevimab administrado lo más cercano posible al nacimiento

Objetivos

El objetivo principal del estudio es estimar la reducción del riesgo hospitalización por VRS asociada a la administración de nirsevimab en las dos primeras semanas de vida.

Como objetivos secundarios, siempre que el tamaño de la muestra lo permita, se establecen:

- Estimar la reducción del riesgo de VRS grave (ingreso en UCI, necesidad de ventilación mecánica no invasiva, necesidad de ventilación mecánica invasiva o fallecimiento intrahospitalario) y de cada uno de estos eventos por separado.
- Estimar la reducción del riesgo de hospitalización por VRS en función del sexo.
- Estimar la reducción del riesgo de hospitalización por VRS en función del peso ponderal al nacer (<1000 gr. / 1000-1499 gr. / 1500g-2499 gr. / ≥2500 gr.).
- Estimar la reducción del riesgo de hospitalización por VRS en función de la edad gestacional (<29 semanas / 29-34 semanas / 35-36 semanas / ≥37 semanas).
- Estimar la reducción del riesgo de hospitalización por VRS en función de la presencia de alguna de las siguientes comorbilidades de alto riesgo:
 - ✓ displasia broncopulmonar
 - ✓ cardiopatía congénita con alteración hemodinámica significativa (los que reciban tratamiento por insuficiencia cardiaca congestiva, aquellos con hipertensión pulmonar moderada o grave y niños con cardiopatía cianótica).
 - ✓ trastornos congénitos del metabolismo
 - ✓ síndrome de Down
 - ✓ fibrosis quística
 - ✓ enfermedades neuromusculares, enfermedades pulmonares o malformaciones de las vías respiratorias que dificulten la capacidad de eliminar secreciones de vías respiratorias altas
 - ✓ inmunodepresión grave por procesos oncohematológicos, inmunodeficiencias primarias (sobre todo combinadas y agammaglobulinemia congénita), infección por VIH confirmada, y en tratamiento con inmunosupresores de forma continuada.
 - ✓ lactantes en cuidados paliativos

Métodos

Se utilizará un diseño de casos y controles, el más eficiente, ya que es preciso recoger un cierto número de covariables de forma manual. Se utilizará un muestreo de controles por densidad de incidencia, de base poblacional.

Se definirá en primer lugar la *cohorte subyacente* para posteriormente realizar el *muestreo de los casos y sus controles*. Se definirá una cohorte para cada provincia de España y el muestreo se realizará en cada provincia de forma independiente.

Definición de la cohorte subyacente

Criterios de elegibilidad

- Nacidos en una fecha incluida en la recomendación de administración de nirsevimab lo más cercana posible al nacimiento en la CA correspondiente (ver Apéndice 2).
- Nacidos en hospitales de la red pública

Exposición de interés

Inmunización con nirsevimab dentro de las dos primeras semanas de vida (días 0 al 13).

Clasificación de la exposición

Se clasificará a los individuos en función de si recibieron nirsevimab entre los días 0 a 13, o no lo recibieron⁵. Se considerará que los bebés se encuentran protegidos el día siguiente a la administración de nirsevimab. Por ello, cualquier momento anterior o hasta el día de la inmunización será clasificado como “no nirsevimab” y a partir del día siguiente comenzaría a clasificarse en el grupo “nirsevimab”. Como análisis de sensibilidad, para tener en cuenta la presencia de infecciones que se encuentren en su periodo de incubación en el momento de la administración del nirsevimab, se realizará un segundo análisis asumiendo que la protección comienza al sexto día tras la administración.

En este estudio observacional, existe sesgo por confusión basal, ya que los individuos que deciden recibir nirsevimab pueden ser diferentes de los que no lo hacen en función de sus características individuales. Se ajustará el análisis por las siguientes variables:

- Edad gestacional
- Peso al nacer
- Sexo
- Gestación múltiple
- Hijo/a único/a
- Comorbilidades diagnosticadas intra-útero y hasta el 13 día de vida inclusive (las mencionadas en el objetivo)

Definición del evento de interés

Ingreso hospitalario por manifestaciones clínicas de infección de vías respiratorias bajas, apnea o sepsis, o cuadro clínico compatible con infección respiratoria aguda grave, con diagnóstico microbiológico mediante PCR positivo a VRS entre 10 días antes y 3 días después de la fecha de ingreso hospitalario. La fecha del evento/caso será la fecha de hospitalización.

⁵ Durante el periodo definido para la recepción del nirsevimab dentro de la recomendación habitual (días 0-13 tras el nacimiento), se considerará la aplicación de métodos causales para la emulación de ensayos clínicos a partir de datos observacionales. Estos consisten en la asignación de todos los individuos a ambos grupos de tratamiento al inicio, creando una copia de la población observada, y censurando aquellas copias inconsistentes con el grupo asignado (por ejemplo, una copia no inmunizada se censuraría en el momento de la inmunización). A partir del día 13, solo se mantendría en el análisis la copia consistente con su estado de inmunización en ese día.

Para los objetivos secundarios, se define como ingreso en UCI aquel ingreso hospitalario por VRS (definido anteriormente) en el que consta ingreso en la UCI en algún momento.

Dado que los criterios de entrada en UCI varían entre hospitales, como evento más estandarizado se define la ventilación mecánica tanto no invasiva como invasiva. La ventilación mecánica no invasiva se define como ventilación con conexión a respirador (con presión de inspiración/espriación) pero sin intubación: mascarilla nasobucal o nasal. La ventilación mecánica invasiva se define como ventilación con conexión a respirador (con presión de inspiración/espriación) CON intubación naso u orotraqueal.

Se define como fallecimiento por VRS todo individuo que fallezca durante un ingreso por VRS (definido anteriormente).

La fecha del evento/caso tanto para ingreso en UCI como para ventilación mecánica o el fallecimiento intrahospitalario, será la fecha del ingreso hospitalario.

Seguimiento

Desde el nacimiento hasta la fecha más temprana entre:

- Ocurrencia del evento de interés del estudio
- Fallecimiento por cualquier otra causa
- Pérdida al seguimiento (emigración registrada o cese del seguimiento en el sistema sanitario público).
- Censura administrativa (fin de temporada respiratoria 31 de marzo de 2024)

Muestreo de los casos y los controles

Se muestrearán los casos y los controles de la cohorte subyacente utilizando un muestreo por densidad de incidencia. Un esquema de selección paso a paso de los casos y de los controles se puede encontrar en el Apéndice 4.

Casos

- Los casos serán todas las personas **elegibles** que tengan el evento resultado de interés entre el la fecha de inicio del estudio (Apéndice 2) y el 31 de marzo de 2024.
- En las CCAA que participen con hospitales concretos dentro de alguna de sus provincias/islas (y no con la totalidad de la población de la provincia/isla, ej. Baleares, Castilla y León), un criterio de elegibilidad adicional será haber nacido en el mismo hospital en el que ingresa como caso.

Controles

- Se seleccionarán **cuatro** controles por caso entre los recién nacidos **elegibles** de su misma provincia o, si la CA solo participa con hospitales concretos dentro de alguna de sus provincias/islas (ej. Baleares, Castilla y León), entre los recién nacidos **elegibles** de su mismo hospital.
- Si estuviera fácilmente disponible el orden de nacimientos, por ejemplo, por la asignación correlativa de números de Identificación personal o por la disponibilidad de la hora de nacimiento en el registro, se seleccionarán los dos nacidos inmediatamente antes y los dos sucesivos en el mismo día que el caso o, como máximo, en un rango de ± 2 días.
- Si no estuviera fácilmente disponible el orden de nacimientos, se podrán seleccionar los controles aleatoriamente entre los nacidos el mismo día que el caso o, como máximo, en un rango de ± 2 días.
- En unidades territoriales con bajo número de nacimientos en el que sea difícil la obtención de este número de controles (Ceuta, Melilla, Asturias, Cuenca), se permitirá un rango de ± 4 días del nacimiento del caso para la selección de los controles.
- Los controles siempre deben ser nacidos en las fechas elegibles para el estudio, no siendo adecuado que tras aplicar el rango de ± 2 días se seleccionen niños nacidos antes de las fechas en las que se recomendó nirsevimab (Apéndice 2).

- Los controles se seleccionarán en el estudio una única vez, es decir, un bebé que ya haya sido seleccionado como control para un caso, no podrá ser seleccionado de nuevo como control para un caso sucesivo.
- Los controles, deben continuar vivos y libres del evento de interés en la fecha del caso con quien se emparejan. Si un control hubiera sido caso, es decir, hubiera tenido un ingreso hospitalario debido a infección por VRS, pero su fecha de ingreso fuera posterior a la fecha de ingreso del caso, no invalidaría su selección como control. Igualmente, un ingreso por cualquier otra causa, o una infección leve por VRS no son motivos de exclusión como control.
- En las CCAA en las que sea factible, se excluirán de forma adicional los controles que, a fecha del caso con quien se emparejan, se hayan perdido al seguimiento del sistema sanitario público. Esto se podrá detectar si, en el momento de revisar la historia clínica, existiera alguna mención a que el individuo ha emigrado (inclusive a otra CA o a una provincia/isla no incluida en el estudio si solo algunas de ellas están incluidas, ej. Baleares, Canarias, Castilla y León, Aragón). Igualmente, si un bebé no tuviera ningún contacto con el sistema sanitario posterior al nacimiento, se puede asumir que, bien ha emigrado, bien se está atendiendo en la sanidad privada, siendo cualquiera de estas circunstancias una pérdida al seguimiento y, por tanto, siendo motivo de su exclusión como control en el estudio.

Clasificación de la exposición en los casos y en los controles

Los casos y los controles se clasificarán de la misma manera, según hubieran o no recibido nirsevimab durante las primeras dos semanas de vida (días 0-13).

Contraste Causal

Se estimará la efectividad por intención de tratar, comparando los niños que recibieron nirsevimab en el momento basal comparado con los que no lo recibieron, mediante regresión logística condicional, ajustando por las variables basales.

Se estimará la efectividad por protocolo, eliminando a aquellas personas que, no habiendo recibido nirsevimab en el momento basal, y por tanto habiendo sido clasificados como “no nirsevimab”, decidieran recibirlo posteriormente. Eliminar este grupo puede introducir sesgos por confusión cambiante en el tiempo, y se valorarán posibles ajustes para tenerlo en cuenta (Apéndice 7).

Estudio 2. Efectividad de nirsevimab administrado como catch-up durante octubre de 2023 en menores de 6 meses⁶, incluyendo de alto riesgo

Objetivos

En las CCAA que hayan recomendado la administración sistemática de nirsevimab a todos los menores de 6 meses

El objetivo principal es estimar la reducción del riesgo hospitalización por VRS asociada a la administración de nirsevimab en los primeros 6 meses de vida, como parte de una campaña poblacional al inicio de la temporada respiratoria (Apéndice 2).

Como objetivos secundarios, siempre que el tamaño de la muestra lo permita, se establecen:

- Estimar la reducción del riesgo de VRS grave (ingreso en UCI, necesidad de ventilación mecánica no invasiva, ventilación mecánica invasiva o fallecimiento intrahospitalario) y de cada uno de estos eventos por separado.

⁶ Si alguna CCAA solo hubiera recomendado el nirsevimab de forma sistemática a un subgrupo, por ejemplo, <3 meses únicamente, contribuirá al objetivo secundario correspondiente, por ejemplo, solo a las dos primeras categorías dentro del objetivo de “Estimar la reducción del riesgo de hospitalización por VRS en función de la edad en el momento de la administración de nirsevimab (<1 mes; 1-3 meses; 4-<6 meses)”.

- Estimar la reducción del riesgo de hospitalización por VRS en función del sexo.
- Estimar la reducción del riesgo de hospitalización por VRS en función de la edad en el momento de la administración de nirsevimab (del nacimiento a los 30 días; 1-3 meses; 4-<6 meses).
- Estimar la reducción del riesgo de hospitalización por VRS en función del peso ponderal al nacer (<1000 gr. / 1000-1499 gr. / 1500g-2499 gr. / ≥2500 gr.).
- Estimar la reducción del riesgo de hospitalización por VRS en función de la edad gestacional (<29 semanas / 29-34 semanas / 35-36 semanas / ≥37 semanas).
- Estimar la reducción del riesgo de hospitalización por VRS en niños de alto riesgo, definido como la presencia de alguna de las siguientes comorbilidades de alto riesgo:
 - ✓ displasia broncopulmonar
 - ✓ cardiopatía congénita con alteración hemodinámica significativa (los que reciban tratamiento por insuficiencia cardiaca congestiva, aquellos con hipertensión pulmonar moderada o grave y niños con cardiopatía cianótica).
 - ✓ trastornos congénitos del metabolismo
 - ✓ síndrome de Down
 - ✓ fibrosis quística
 - ✓ enfermedades neuromusculares, enfermedades pulmonares o malformaciones de las vías respiratorias que dificulten la capacidad de eliminar secreciones de vías respiratorias altas
 - ✓ inmunodepresión grave por procesos oncohematológicos, inmunodeficiencias primarias (sobre todo combinadas y agammaglobulinemia congénita), infección por VIH confirmada, y en tratamiento con inmunosupresores de forma continuada.
 - ✓ lactantes en cuidados paliativos

En las CCAA que hayan recomendado nirsevimab solo en menores de 6 meses de alto riesgo

El objetivo principal será el último objetivo secundario descrito en el apartado anterior, y contribuirán únicamente a la evaluación de dicho objetivo secundario.

Métodos

Se utilizará un diseño de casos y controles, ya que es el que se considera más eficiente debido a que es preciso recoger un cierto número de covariables de forma manual. Se utilizará un muestreo de controles por densidad de incidencia, de base poblacional.

Se definirá en primer lugar la *cohorte subyacente* para posteriormente realizar el *muestreo de los casos y sus controles*. Se definirá una cohorte para cada provincia de España y el muestreo se realizará en cada provincia de forma independiente.

Definición de la cohorte subyacente

Criterios de elegibilidad

- Nacidos en una fecha incluida en la recomendación de administración de nirsevimab para la campaña de catch-up (Apéndice 2).
- Nacidos en hospitales de la red pública
- Que sobreviven hasta el primer día de la campaña de catch-up (Apéndice 2)
- Sin infección por VRS confirmada por laboratorio previa a la campaña
- A los que no se ha administrado palivizumab antes de la campaña.

Exposición de interés

Inmunización con nirsevimab durante las fechas en que se desarrolle la campaña de catch-up (Apéndice 2). Se definirá la fecha de finalización de la campaña de inmunización a posteriori, como la fecha en que el 90% de los controles inmunizados en el estudio habían ya recibido dicha inmunización.

Clasificación de la exposición

Se clasificará a los individuos de forma dinámica, siendo todos inicialmente clasificados en el grupo de “no nirsevimab” y, conforme avanza la campaña y hasta la última fecha de la misma, cambiando los individuos que reciben la inmunización al grupo de “nirsevimab”.

Se considerará que los individuos se encuentran protegidos el día siguiente a la administración de nirsevimab. Por ello, cualquier momento anterior o hasta el día de la inmunización será clasificado como “no nirsevimab” y a partir del día siguiente comenzaría a clasificarse en el grupo “nirsevimab”. Como análisis de sensibilidad, para tener en cuenta la presencia de infecciones que se encuentren en su periodo de incubación en el momento de la administración del nirsevimab, se realizará un segundo análisis asumiendo que la protección comienza al sexto día tras la administración.

En este estudio observacional, existe sesgo por confusión, ya que los individuos que deciden recibir nirsevimab pueden ser diferentes de los que no lo hacen en función de sus características individuales. Por ello, se ajustará el análisis por las siguientes variables.

- Edad gestacional
- Peso al nacer
- Sexo
- Gestación múltiple
- Hijo/a único/a
- Edad en meses cumplidos el momento de la inmunización
- Comorbilidades (las mencionadas en el objetivo)

Definición del evento de interés

Definidos de la misma manera que para el Estudio 1.

Seguimiento

Desde el inicio de la campaña hasta la fecha más temprana entre:

- Ocurrencia del evento de interés del estudio
- Fallecimiento por cualquier otra causa
- Pérdida al seguimiento (emigración registrada o cese del seguimiento en el sistema sanitario público).
- Censura administrativa (fin de temporada respiratoria 31 de marzo de 2024)

Muestreo de los casos y los controles

Se muestrearán los casos y los controles de la cohorte subyacente utilizando un muestreo por densidad de incidencia, al igual que para el Estudio 1. Un esquema de selección paso a paso de los casos y de los controles se puede encontrar en el Apéndice 1.

Casos

- Los casos serán todas las personas elegibles que tengan el evento resultado de interés entre la fecha de inicio de la campaña de catch-up (Apéndice 2) y el 31 de marzo de 2024.
- En las CCAA que participen con hospitales concretos dentro de alguna de sus provincias/islas (y no con la totalidad de la población de la provincia/isla, ej. Baleares, Castilla y León), un criterio de elegibilidad adicional será haber nacido en el mismo hospital en el que ingresa como caso.

Controles

- Se seleccionarán **cuatro** controles por caso entre los recién nacidos **elegibles** de su misma provincia o, si la CA solo participa con hospitales concretos dentro de alguna de sus provincias/islas (ej. Baleares, Castilla y León), entre los recién nacidos **elegibles** de su mismo hospital.
- Si estuviera fácilmente disponible el orden de nacimientos, por ejemplo, por la asignación correlativa de números de Identificación personal o por la disponibilidad de la hora de nacimiento

- en el registro, se seleccionarán los dos nacidos inmediatamente antes y los dos sucesivos en el mismo día que el caso o, como máximo, en un rango de ± 2 días.
- Si no estuviera fácilmente disponible el orden de nacimientos, se podrán seleccionar los controles aleatoriamente entre los nacidos el mismo día que el caso o, como máximo, en un rango de ± 2 días.
 - En unidades territoriales con bajo número de nacimientos en el que sea difícil la obtención de este número de controles (Ceuta, Melilla, Asturias, Cuenca), se permitirá un rango de ± 4 días del nacimiento del caso para la selección de los controles.
 - Los controles siempre deben ser nacidos en las fechas elegibles para el estudio, no siendo adecuado que tras aplicar el rango de ± 2 días se seleccionen niños nacidos antes de las fechas en las que se recomendó nirsevimab como catch-up para el estudio 2 (Apéndice 2).
 - Los controles se seleccionarán en el estudio una única vez, es decir, un bebé que ya haya sido seleccionado como control para un caso, no podrá ser seleccionado de nuevo como control para un caso sucesivo.
 - Los controles, deben continuar vivos y libres del evento de interés en la fecha del caso con quien se emparejan. Si un control hubiera sido caso, es decir, hubiera tenido un ingreso hospitalario debido a infección por VRS, pero su fecha de ingreso fuera posterior a la fecha de ingreso del caso, no invalidaría su selección como control. Igualmente, un ingreso por cualquier otra causa, o una infección leve por VRS no son motivos de exclusión como control.
 - En las CCAA en las que sea factible, se excluirán de forma adicional los controles que, a fecha del caso con quien se emparejan, se hayan perdido al seguimiento del sistema sanitario público. Esto se podrá detectar si, en el momento de revisar la historia clínica, existiera alguna mención a que el individuo ha emigrado (inclusive a otra CA o a una provincia/isla no incluida en el estudio si solo algunas de ellas están incluidas, ej. Baleares, Canarias, Castilla y León, Aragón). Igualmente, si un bebé no tuviera ningún contacto con el sistema sanitario posterior al nacimiento, se puede asumir que, bien ha emigrado, bien se está atendiendo en la sanidad privada, siendo cualquiera de estas circunstancias una pérdida al seguimiento y, por tanto, siendo motivo de su exclusión como control en el estudio.

Clasificación de la exposición en los casos y en los controles

Debido a que, en este estudio, si la campaña de catch-up se extiende en el tiempo, especialmente si lo hace durante la temporada de circulación del VRS, pueden empezar a registrarse casos durante el propio desarrollo de la campaña, la clasificación de la exposición reviste mayor dificultad que en el Estudio 1. Por ello, se define de forma diferenciada para casos y controles reclutados en el estudio durante la campaña o de forma posterior a la campaña.

Casos (y sus controles) ocurridos durante la campaña de catch-up

Los casos se clasificarán como expuestos o no expuestos en función de si recibieron o no nirsevimab antes de la fecha de ser caso. Los controles se clasificarán como expuestos o no expuestos en función de si recibieron o no nirsevimab antes de la fecha del caso con el cual se emparejan⁷.

El ajuste por variables de confusión “basales” se realizará por las variables medidas hasta la fecha del caso o fecha equivalente en el control.

Casos (y sus controles) ocurridos después de la campaña de catch-up

⁷ Durante el periodo definido para la recepción del nirsevimab dentro de la recomendación habitual (duración de la campaña de catch-up), se considerará la aplicación de métodos causales para la emulación de ensayos clínicos a partir de datos observacionales. Estos consisten en la asignación de todos los individuos a ambos grupos de tratamiento al inicio, creando una copia de la población observada, y censurando aquellas copias inconsistentes con el grupo asignado (por ejemplo, una copia no inmunizada se censuraría en el momento de la inmunización). A partir del día que finalice la campaña de catch-up, solo se mantendría en el análisis la copia consistente con su estado de inmunización en ese día.

Tanto los casos como los controles incluidos después de la finalización de la campaña de catch-up se clasificarán como expuestos o no expuestos en función de si recibieron o no nirsevimab durante la campaña de catch-up (hasta el último día de la misma).

El ajuste por variables de confusión “basales” se realizará por las variables medidas hasta la última fecha de la campaña de catch-up.

Contraste causal

Se estimará la efectividad por protocolo, tratando de controlar por la confusión basal y cambiante en el tiempo, valorando posibles ajustes para tenerlo en cuenta (Apéndice 7).

Se valorará estimar la efectividad por intención de tratar, si es posible definir una fecha de finalización de la campaña de catch-up y definir por tanto un periodo específico donde se asigna el nirsevimab, y otro posterior donde se realiza el seguimiento de los individuos previamente asignados. En caso de que esto sea posible, se comparará la proporción de individuos clasificados como expuestos según la definición anterior y ajustando por las variables basales definidas mediante regresión logística condicional multivariante.

Aspectos éticos

Se someterá el proyecto a la aprobación de un Comité de Ética de estudios con medicamentos (CEIm). La viabilidad del proyecto depende de la exención de Consentimiento Informado. Se considera que esta exención se justifica porque:

- Los datos que se propone recopilar son similares a los ya recogidos para la vigilancia epidemiológica de virus respiratorios, incluyendo el VRS. Entre las variables propuestas a recoger, las únicas que no constan en los metadata del sistema de vigilancia centinela de infecciones respiratorias agudas graves son: nacimiento en un hospital público, gestación múltiple, primer parto de recién nacido vivo, lactante en cuidados paliativos, fecha de diagnóstico de la primera comorbilidad, test VRS anteriores al episodio de hospitalización (y en individuos no hospitalizados) y emigración (si constara).
- Los datos se enviarán completamente anonimizados
- No se deriva ningún riesgo ni potencial perjuicio a nivel individual de las personas por la participación en este estudio
- No se va a generar ninguna información ni resultado que potencialmente pueda mejorar la salud de las personas participantes de forma individual que requiera un retorno del resultado individual.
- Se trata de una pregunta de sumo interés para la salud pública, enmarcada en el seguimiento y evaluación de un programa de salud pública a escala poblacional, en una población vulnerable como los menores de 6 meses y muy costosa económicamente. Por tanto, se justifica claramente el beneficio de la generación del conocimiento que persigue este estudio, ya que se podrá utilizar en la toma de decisiones relacionada con la administración de la inmunización en temporadas sucesivas.

El marco normativo que justifica las obligaciones de las administraciones sanitarias de realizar estudios de evaluación de nuevos programas de salud pública, incluidos los de prevención mediante vacunaciones o, como en este caso, anticuerpos monoclonales, es el siguiente:

- La Ley 14/1986, de 25 de abril, General de Sanidad en su artículo 8 considera como actividad fundamental del sistema sanitario la realización de los estudios epidemiológicos necesarios para orientar con mayor eficacia la prevención de los riesgos para la salud, así como la planificación y evaluación sanitaria, debiendo tener como base un sistema organizado de información sanitaria, vigilancia y acción epidemiológica.
- La Ley 16/2003, de 28 de mayo, de cohesión y calidad del Sistema Nacional de Salud, establece acciones de coordinación y cooperación de las administraciones públicas sanitarias

como medio para asegurar a los ciudadanos el derecho a la protección de la salud, con el objetivo común de garantizar la equidad, la calidad y la participación social en el Sistema Nacional de Salud.

- Ley 33/2011, de 4 de octubre, General de Salud Pública, Artículo 3. De los principios generales de acción en salud pública, establece que las Administraciones públicas y los sujetos privados, en sus actuaciones de salud pública y acciones sobre la salud colectiva, estarán sujetos a los siguientes principios: e) Principio de evaluación. Las actuaciones de salud pública deben evaluarse en su funcionamiento y resultados, con una periodicidad acorde al carácter de la acción implantada.
- Ley 33/2011, de 4 de octubre, General de Salud Pública, Artículo 23. De la colaboración entre los servicios asistenciales y los de salud pública, establece que las Administraciones sanitarias adoptarán las medidas necesarias para que los servicios asistenciales y los de salud pública, establezcan una coordinación efectiva para desarrollar las siguientes acciones: d) Ejecutar programas de prevención de acuerdo a las prioridades establecidas por cada Administración sanitaria facilitando su evaluación poblacional.
- Ley 33/2011, de 4 de octubre, General de Salud Pública, Artículo 35. La evaluación del impacto en salud, establece que las Administraciones públicas deberán someter a evaluación del impacto en salud, las normas, planes, programas y proyectos que seleccionen por tener un impacto significativo en la salud, en los términos previstos en esta ley.
- En el ámbito de la Unión Europea, el Reglamento (UE) 2022/2371 de 23 de noviembre de 2022 sobre las amenazas transfronterizas graves para la salud, establece las enfermedades transmisibles y problemas sanitarios especiales relacionados que deben estar sujetos a vigilancia epidemiológica, y la necesidad de información para la evaluación y seguimiento de los programas de prevención y control de las enfermedades transmisibles, siendo la vacunación una de las herramientas más potentes para la prevención y control de las enfermedades inmunoprevenibles.
- En el ámbito global, la Organización Mundial de la Salud, disponer de adecuados sistemas de vigilancia y sistemas de inmunización sólidos es esencial para alcanzar y poder dar seguimiento a los Objetivos de Desarrollo Sostenible planteados desde Naciones Unidas en su “Agenda 2030 para el desarrollo sostenible”. Así, la Asamblea Mundial de la Salud ha aprobado una nueva visión y estrategia global, denominada Agenda de Inmunización 2030 (IA2030) que incluye, como prioridad estratégica la monitorización y evaluación de los programas (M&E), mediante el uso de indicadores que permitan mejorar continuamente los programas de inmunización en todos los niveles. –los estudios de efectividad permiten obtener indicadores para evaluar los programas de inmunización-.

Por último, todas las personas que accedan a las historias clínicas de los individuos incluidos en el estudio lo harán amparados por los necesarios compromisos de confidencialidad y protección de datos. La recogida de información específica de las historias clínicas se justifica por la ausencia de bases de datos de calidad disponibles en España de forma sistematizada con esta información. Dado que el desarrollo de los sistemas de información es desigual entre las CCAA, el grado en que diferentes variables puedan estar disponibles de forma automatizada o por el contrario requieran recogida manual, será diferente en cada una de las CCAA participantes en el estudio.

Fuentes y procesamiento de los datos

Las personas participantes de cada comunidad autónoma, desde sus departamentos correspondientes, serán las encargadas de recabar la información necesaria para el estudio. Ésta procederá en cierta medida de datos ya existentes en registros poblacionales (de nacimiento, de defunciones, de vacunaciones, hospitalarios etc), mientras que otros datos será preciso recogerlos ad hoc (ver “Posible fuente de información” para cada variable en el Apéndice 5). Las variables que será preciso recoger ad hoc serán diferentes en cada comunidad autónoma dependiendo de la disponibilidad o no en sus sistemas de información y registros ya existentes.

La fuente de datos para las variables que sea preciso recoger ad hoc será la historia clínica electrónica, para lo cual cada comunidad autónoma designará las personas autorizadas para acceder a la misma y extraer las variables, cumpliendo con los requisitos existentes de confidencialidad y protección de datos, especialmente los previstos a nivel de la comunidad autónoma para el acceso a historia clínica con exención de consentimiento informado. Se habilitará un cuaderno de recogida de datos en la herramienta REDCap, ampliamente utilizada en estudios clínicos multi-céntricos. Los cuestionarios en REDCap no contendrán ninguna información personal, conteniendo solo el identificador del estudio, anónimo, asignado por la comunidad autónoma a cada individuo del estudio. El identificador del caso se asignará mediante un algoritmo de generación de códigos anónimos, mientras que los identificadores de los controles, se formarán mediante la combinación del identificador anónimo del caso con quien se emparejan, más un número correlativo del 1 al 4, indicando el orden de control emparejado con el caso, y separado del identificador del caso mediante un guion. Solo la propia comunidad autónoma tendrá acceso a los datos de los individuos incluidos por ella, mediante un sistema de usuarios y contraseñas que den acceso compartimentado a los mismos. A nivel centralizado, se habilitará un usuario con acceso global a todos los individuos incluidos en el estudio, que se utilizará para realizar las descargas de datos del estudio. Dado que la carga de datos es anonimizada, los investigadores a nivel central los descargarán también de forma completamente anónima.

Las variables que procedan de registros existentes en la comunidad autónoma (no de recogida manual en la historia clínica) se podrán cargar manualmente en la propia herramienta REDCap o, por el contrario, enviarse de forma separada, incluyendo el mismo identificador anónimo para cada individuo y grupo que el cargado en la plataforma REDCap. Se enviarán por la plataforma segura envia.isciii.es. En este caso, los datos se consolidarán, indistintamente, en la propia comunidad autónoma o a nivel central, usando dichos identificadores anónimos.

El cuestionario de REDCap y los datos asociados en esta plataforma se eliminará una vez finalizado el estudio (previsto a finales de 2024).

El flujo de datos dentro de las comunidades autónomas y hacia el CNE como centro en que se analizarán los datos se muestra en detalle en el Apéndice 3.

Todos los datos recogidos por la CCAA se enviarán de forma **completamente anónima**, con un código único por individuo y un identificador de grupo para cada caso y sus controles emparejados.

Tamaño y selección de la muestra

Para cada uno de los dos estudios planteados, se escogerán cuatro controles por cada caso seleccionado.

Para el **primer estudio**, la administración de nirsevimab lo más cercana posible al nacimiento, los cálculos del tamaño muestral y el reparto del mismo entre CCAA se muestran en el Apéndice 6. Se plantea recoger información de un total de 4.320 personas (864 casos y 3.456 controles).

Debido a que el número de casos necesarios puede ser inferior al número de casos totales, en el momento de hacer la selección de casos (ver cronograma, primer corte en enero de 2024) se extraerá el listado de los posibles casos y, si fuera superior al número necesario, se extraerá una muestra aleatoria de los mismos.

Para el cálculo del tamaño muestral del **segundo estudio** es preciso en este momento recabar información adicional sobre la cobertura que se está alcanzando, por lo que se llevará a cabo una vez esta información esté disponible. Se espera también que el número de eventos en estos niños sea más bajo, especialmente en el subgrupo de niños con comorbilidades.

Las CCAA que quieran participar en ambos estudios, recabarán información de un número de personas igual a la suma de las necesarias para el primer estudio y las necesarias para el segundo.

Cronograma tentativo

Con el fin de generar resultados a tiempo de informar la toma de decisiones de las recomendaciones de inmunización frente a VRS de la temporada siguiente 2024/25, se proponen dos cortes de información, el primero (C1) comenzando en enero de 2024. Debido a que la circulación de VRS suele ser mayor en noviembre y diciembre, es posible que con los casos del primer corte se pueda cubrir el tamaño muestral. En ese caso, se valorará la conveniencia de realizar o no un segundo corte (C2). El objetivo es tener un primer informe de resultados disponible en mayo/junio, ya sea con parte o el total de la muestra del estudio.

Si fuera preciso realizar un segundo corte (C2) para completar el tamaño muestra o bien porque a finales de 2023 estuviera en periodo de elevada circulación, se realizaría al finalizar la temporada respiratoria, en abril de 2024, con el objetivo de tener resultados finales en agosto/septiembre.

El diagrama a continuación muestra la planificación de actividades del proyecto.

	2023		2024									
	Nov	Dic	Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun	Jul	Ago	Sep	Oct
Comité de ética	X	X										
Materiales del estudio	X	X										
Preparación de data entry		X	X									
Selección de casos y sus controles			C1	C1		(C2)	(C2)					
Recogida de datos				C1	C1	C1	(C2)	(C2)	(C2)			
Controles de calidad					C1	C1		(C2)	(C2)			
Análisis						C1	C1		(C2)	(C2)		
Informe preliminar							C1	C1		(C2)	(C2)	
Informe final								C1	C1		(C2)	(C2)

Si en el momento de comenzar la recogida retrospectiva de los datos hubiera más casos de los necesarios para completar el tamaño muestral, se seleccionarían aleatoriamente de todos los casos disponibles. Si hubiera igual o menos, se seleccionarían la totalidad de casos disponibles. Sólo en el caso del segundo corte, y si fuera preciso por motivos operativos, alguna comunidad autónoma podría seleccionar los casos ocurridos a partir de enero de 2024 de forma correlativa hasta completar el tamaño muestral requerido.

Apéndice 1: Plan de selección de la muestra paso a paso

Estudio 1. Efectividad de nirsevimab administrado lo más cercano posible al nacimiento

Selección paso a paso de los casos

1. Identificar ingresos hospitalarios por VRS siguiendo la “Definición del evento de interés”, con fecha de ingreso entre el inicio de la campaña de administración de nirsevimab al nacimiento (Apéndice 2) y el 31 de marzo de 2024. Posibles fuentes: casos identificados mediante la vigilancia centinela de IRAG, listados de PCR positivas de laboratorio en niños ingresados en el hospital, otras más adecuadas en cada comunidad autónoma. Verificar mediante la revisión de la historia clínica que el ingreso se debe a un motivo contemplado en la “Definición del evento de interés”, y que la PCR positiva cumple la temporalidad especificada en la definición.
2. Seleccionar si nació en un hospital de la red pública (y otros criterios establecidos en el protocolo, según CCAA, por ejemplo, nacido en el mismo hospital que ingresa).
3. Seleccionar si la fecha de nacimiento está entre las que se ha recomendado la inmunización con nirsevimab al nacimiento en la comunidad autónoma (Apéndice 2).

Selección paso a paso de los controles (para cada caso)

1. Revisar el registro de nacimientos correspondiente (provincial, si participa la provincia al completo, u hospitalario, si participan hospitales específicos), y seleccionar los dos nacimientos anteriores y los dos siguientes. Verificar que están en el rango de más/menos 2 días del nacimiento del caso⁸ y siempre dentro de las fechas en las que se ha recomendado la inmunización con nirsevimab al nacimiento en la comunidad autónoma (Apéndice 2)..
2. Seleccionar si nació en un hospital de la red pública (y otros criterios establecidos en el protocolo, según CCAA, por ejemplo, nacido en el mismo hospital que el caso).
3. Eliminar si el control hubiera fallecido previamente a la fecha de hospitalización del caso.
4. Eliminar si el control hubiera emigrado previamente a la fecha de hospitalización del caso o si no consta ningún seguimiento en el sistema sanitario público posterior al nacimiento (si esta información está disponible en la CA y se puede recoger con un esfuerzo razonable).
5. Eliminar si consta alguna hospitalización con prueba VRS positiva, según la “Definición del evento de interés”.
6. Si se hubiera eliminado alguno de los cuatro controles elegidos anteriormente, buscar un sustituto entre el siguiente nacido (bien anterior o posterior), siempre dentro del rango de más/menos 2 días del nacimiento del caso¹⁵, y repetir las verificaciones en los puntos 2 al 5.
7. Si con este algoritmo no se llegaran a seleccionar los 4 controles por caso, se detendrá la búsqueda y el caso quedará emparejado con tantos controles como haya sido posible seleccionar.

Recogida de la información para los casos y para los controles

1. Recoger las variables (Apéndice 5) de la misma manera para casos y controles: mediante cruce con registros de vacunación, laboratorio, fallecimiento o mediante revisión de la historia clínica.

⁸ O ± 4 días, en los territorios concretos mencionados en el protocolo

Estudio 2. Efectividad de nirsevimab administrado como catch-up durante octubre de 2023 en menores de 6 meses, incluyendo de alto riesgo

Selección paso a paso de los casos

1. Identificar ingresos hospitalarios por VRS siguiendo la “Definición del evento de interés”, con fecha de ingreso entre *el inicio de la campaña de administración de nirsevimab como catch-up* (Apéndice 2) y el 31 de marzo de 2024. Posibles fuentes: casos identificados mediante la vigilancia centinela de IRAG, listados de PCR positivas de laboratorio en niños ingresados en el hospital, otras más adecuadas en cada comunidad autónoma. Verificar mediante la revisión de la historia clínica que el ingreso se debe a un motivo contemplado en la “Definición del evento de interés”, y que la PCR positiva cumple la temporalidad especificada en la definición.
2. Seleccionar si nació en un hospital de la red pública (y otros criterios establecidos en el protocolo, según CCAA, por ejemplo, nacido en el mismo hospital que ingresa).
3. Seleccionar si la fecha de nacimiento está entre las que se ha recomendado la inmunización con nirsevimab *como catch-up* en la comunidad autónoma (Apéndice 2).
4. Revisar la historia clínica hospitalaria o los registros de laboratorio (según lo más operativo en cada CA) y eliminar si consta alguna prueba de VRS positiva (PCR o antígeno rápido, si se registrara) antes *del inicio de la campaña de administración de nirsevimab como catch-up*.
5. Eliminar si consta administración de palivizumab antes *del inicio de la campaña de administración de nirsevimab como catch-up*.

Selección paso a paso de los controles (para cada caso)

1. Revisar el registro de nacimientos correspondiente (provincial, si participa la provincia al completo, u hospitalario, si participan hospitales específicos), y seleccionar los dos nacimientos anteriores y los dos siguientes. Verificar que están en el rango de más/menos 2 días del nacimiento del caso⁹ y siempre dentro de las fechas en las que se ha recomendado la inmunización con nirsevimab *como campaña de catch-up* en la comunidad autónoma (Apéndice 2).
2. Seleccionar si nació en un hospital de la red pública (y otros criterios establecidos en el protocolo, según CCAA, por ejemplo, nacido en el mismo hospital que el caso).
3. Eliminar si el control hubiera fallecido previamente a la fecha de hospitalización del caso.
4. Eliminar si el control hubiera emigrado previamente a la fecha de hospitalización del caso o si no consta ningún seguimiento en el sistema sanitario público posterior al nacimiento (si esta información está disponible en la CA y se puede recoger con un esfuerzo razonable).
6. Revisar la historia clínica hospitalaria o los registros de laboratorio (según lo más operativo en cada CA) y eliminar si consta alguna prueba de VRS positiva (PCR o antígeno rápido, si se registrara), antes *del inicio de la campaña de administración de nirsevimab como catch-up*.
7. Eliminar si consta administración de palivizumab antes *del inicio de la campaña de administración de nirsevimab como catch-up*.
5. Eliminar si consta alguna hospitalización con prueba VRS positiva, según la “Definición del evento de interés”.
6. Si se hubiera eliminado alguno de los cuatro controles elegidos anteriormente, buscar un sustituto entre el siguiente nacido (bien anterior o posterior), siempre dentro del rango de más/menos 2 días del nacimiento del caso¹⁷, y repetir las verificaciones en los puntos 2 al 5.
7. Si con este algoritmo no se llegaran a seleccionar los 4 controles por caso, se detendrá la búsqueda y el caso quedará emparejado con tantos controles como haya sido posible seleccionar.

Recogida de la información para los casos y para los controles

1. Recoger las variables (Apéndice 5) de la misma manera para casos y controles: mediante cruce con registros de vacunación, laboratorio, fallecimiento o mediante revisión de la historia clínica.

⁹ O ± 4 días, en los territorios concretos mencionados en el protocolo

Esquema del procedimiento para la selección de los casos

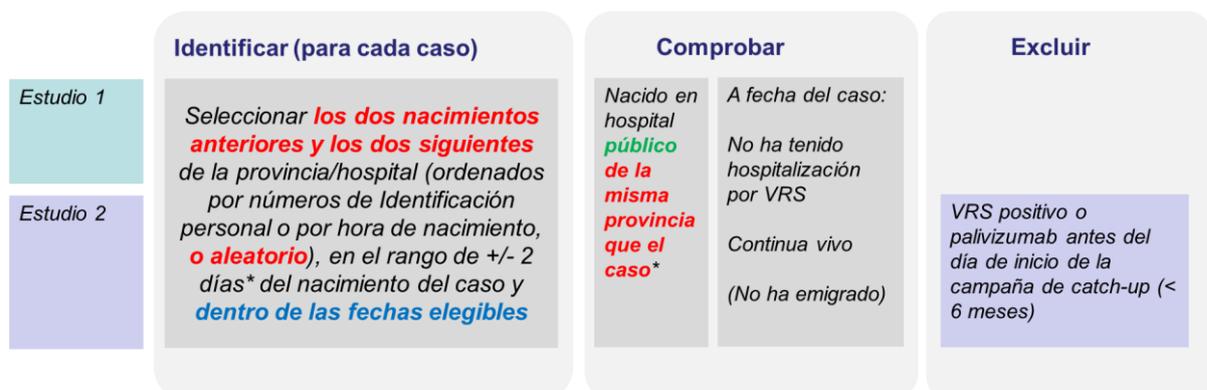
Procedimiento para la selección de los casos



* si solo un hospital participa en esa provincia, debe ser el mismo que el hospital en el que ingresa

Esquema del procedimiento para la selección de los controles

Procedimiento para la selección de los controles



* En Ceuta, Melilla y Cuenca, será en un rango de +/- 2 días

* si solo un hospital participa en esa provincia, debe ser nacido en el mismo hospital que el caso

Selección SIN reemplazo

Apéndice 2: Fechas específicas por Comunidades Autónomas

Comunidad Autónoma	Fecha de inicio del estudio*	Fecha de fin del estudio	Fechas de nacimiento para inclusión en Estudio 2		Fechas de nacimiento para inclusión en Estudio 1	
			Inicio	Fin	Inicio	Fin
Andalucía	01/10/2023	31/03/2024	01/04/2023	30/09/2023	01/10/2023	19/03/2024
Aragón	02/10/2023	31/03/2024	01/04/2023	01/10/2023	02/10/2023	19/03/2024
Asturias	02/10/2023	31/03/2024	01/04/2023	01/10/2023	02/10/2023	19/03/2024
Baleares	08/11/2023	31/03/2024	01/04/2023	07/11/2023	08/11/2023	19/03/2024
Canarias	05/10/2023	31/03/2024	01/04/2023	04/10/2023	05/10/2023	19/03/2024
Cantabria	01/10/2023	31/03/2024	01/04/2023	30/09/2023	01/10/2023	19/03/2024
Castilla-La Mancha	02/10/2023	31/03/2024	01/04/2023	01/10/2023	02/10/2023	19/03/2024
Castilla y León	01/10/2023	31/03/2024	01/04/2023	30/09/2023	01/10/2023	19/03/2024
Cataluña	02/10/2023	31/03/2024	01/04/2023	01/10/2023	02/10/2023	19/03/2024
C. Valenciana	02/10/2023	31/03/2024	01/04/2023	01/10/2023	02/10/2023	19/03/2024
Extremadura	30/10/2023	31/03/2024	01/05/2023	29/10/2023	30/10/2023	19/03/2024
Galicia	02/10/2023	31/03/2024	01/04/2023	01/10/2023	02/10/2023	19/03/2024
Madrid	01/10/2023	31/03/2024	01/04/2023	30/09/2023	01/10/2023	19/03/2024
Murcia	25/09/2023	31/03/2024	01/04/2023	24/09/2023	25/09/2023	19/03/2024
Navarra	01/10/2023	31/03/2024	01/04/2023	30/09/2023	01/10/2023	31/12/2023
País Vasco	13/11/2023	31/03/2024	01/07/2023	12/11/2023	13/11/2023	19/03/2024
La Rioja	01/10/2023	31/03/2024	01/04/2023	30/09/2023	01/10/2023	19/03/2024
Ceuta	06/10/2023	31/03/2024	01/04/2023	05/10/2023	06/10/2023	19/03/2024
Melilla	23/10/2023	31/03/2024	01/04/2023	16/10/2023	17/10/2023	19/03/2024

* Se identificarán los ingresos que cumplan la definición del evento de interés a partir de esta fecha

Apéndice 3: Flujo de datos

La fuente de extracción de los casos y de los controles, así como de las covariables del estudio, serán diferentes en función del grado de automatización de los registros en cada comunidad autónoma, existiendo algunas CCAA que pueden realizar la totalidad del estudio con fuentes de datos completamente automatizadas (registros electrónicos), y otras que precisarán hacer una recogida cien por cien manual desde la historia clínica. Aunque cada comunidad autónoma tiene una idea preliminar de qué información se podrá extraer de registros y cuál requerirá una revisión de historia clínica (si hay alguna), algunos sistemas están en creación, no está claro si estarán completos y disponibles y no hay una decisión firme en todas las CCAA sobre si será preciso acceder a historia clínica o no, o si será posible la extracción de algún subgrupo de variables de forma automatizada, por lo que se contemplan en este flujo de datos las tres posibilidades, para que cada comunidad autónoma pueda adaptarlo a su situación concreta llegado el momento del trabajo de campo.

Para la recogida manual se habilitará la herramienta RedCap. Otras CCAA aplicarán fórmulas mixtas, extrayendo de los registros los datos disponibles en ese formato e introduciendo de forma manual en RedCap las variables que sea preciso recoger mediante revisión manual de la historia clínica. En ambos casos, las personas que accedan a los registros o a las historias clínicas, serán aquellas que ya lo hacen de forma habitual en sus funciones como técnicos de salud pública o funciones similares dentro de las consejerías de sanidad y/o los hospitales. Estas serán las únicas personas que tendrán acceso a la identificación personal de los individuos participantes del estudio.

La unidad funcional encargada de la identificación de los casos y de los controles (pudiendo ser diferentes, por ejemplo, si la identificación de los casos se hace por vigilancia epidemiológica y la de los controles por promoción de la salud o unidad asignada a los registros de recién nacidos y pruebas metabólicas) será la encargada de asignar los identificadores del estudio, completamente anónimos, y la única que tendrá la correspondencia entre la identificación del individuo y dicho ID anónimo.

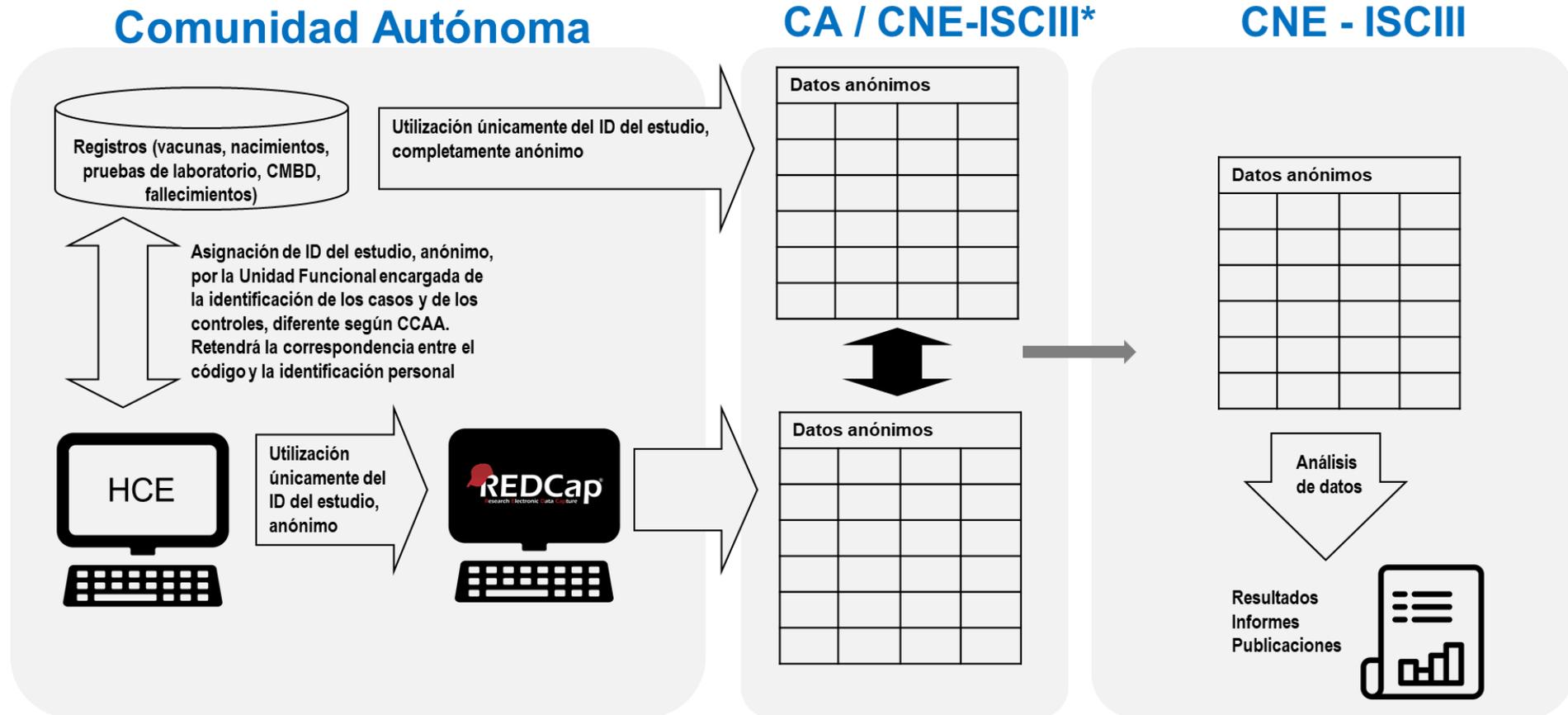
Si la comunidad autónoma utilizara datos de registros, las personas encargadas funcionalmente de los mismos realizarán la extracción de aquellos correspondientes a los individuos del estudio, procediendo a sustituir el identificador personal presente en el registro por el ID anónimo del estudio. Se generará por tanto una base de datos completamente anónima, disponible para ser compartida con el CNE-ISCIII.

Si la comunidad necesitara recabar datos de forma manual, la extracción de la información de los individuos se realizará sin ningún identificador personal, incorporándose en la herramienta RedCap únicamente el ID del estudio, completamente anónimo. Esta herramienta, accesible tanto por cada Comunidad Autónoma (acceso compartimentado a sus propios datos), como por los coordinadores del estudio en el CNE-ISCIII contendrá por tanto información completamente anonimizada, permitiendo la descarga de bases de datos anónimos.

Si la comunidad necesitara recabar algunos datos de forma manual pero otros estuvieran disponibles en registros, se utilizarían los procedimientos anteriormente descritos de forma independiente para generar los datos anonimizados, que se podrán cruzar para reconstruir los datos completos del proyecto, mediante la correspondencia de los ID anónimos del estudio. El cruce lo podría realizar la propia comunidad autónoma o, si fuera necesario por facilidad operativa, el Centro Nacional de Epidemiología.

La base completa del estudio, generada mediante el procedimiento apropiado en cada CCAA se analizará en el CNE-ISCIII, que liderará la producción y difusión de los resultados, informes y publicaciones relacionadas con el proyecto.

Esquema de flujo de datos en CCAA que tuvieran datos de registros y de Historia Clínica

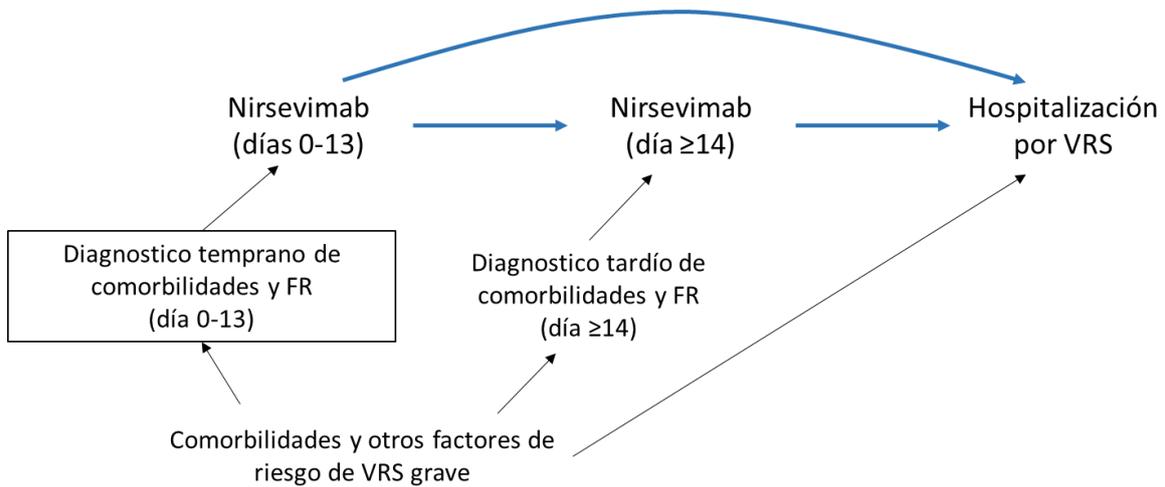


* Indistintamente en la Comunidad Autónoma o en el CNE-ISCIII.

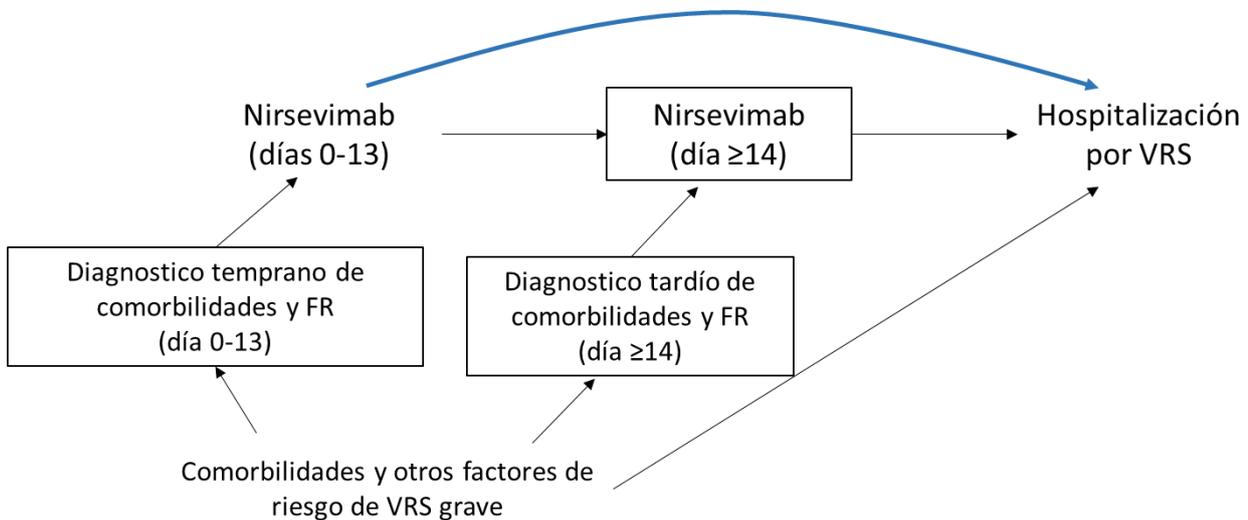
Apéndice 4: Diagramas causales

Las flechas en azul indican la dirección del efecto causal que se pretende medir. Los recuadros indican los nodos por los cuales se estratifica el análisis. Se muestran los diagramas para el Estudio 1.

Análisis por intención de tratar



Análisis por protocolo



Nota: Se propone el ajuste por comorbilidades y factores de riesgo en función del momento del diagnóstico. Sin embargo, asumiendo los diagramas superiores y que todos los factores están presentes en el momento del nacimiento, sería posible ajustar por comorbilidades y otros factores de riesgo de VRS grave independientemente del momento del diagnóstico (se plantearán análisis de sensibilidad).

Apéndice 5: Meta-data del estudio

Metadata de los casos

#	Nombre de la variable	Definición	Formato	Valores válidos/códigos
1	<code>identificadorcaso</code>	IDENTIFICADOR ANÓNIMO DEL CASO	Texto	
2	<code>criterios</code>	¿El paciente cumple los criterios de inclusión como caso?	Número entero	0 = No 1 = Sí
3	<code>hospitalizacion</code>	Fecha de hospitalización debida a VRS	Fecha formateada como texto: "dd/mm/aaaa"	Min: 01/10/2023, Max: 31/03/2024
4	<code>fdn</code>	Fecha de nacimiento	Fecha formateada como texto: "dd/mm/aaaa"	Min: 01/04/2023 (salvo recomendación diferente en la CA), Max: [hospitalizacion]
5	<code>estudio</code>	Estudio en el que se incluye al caso	Número entero	1 = Estudio 1 2 = Estudio 2
6	<code>provincia</code>	Provincia de nacimiento:	Número entero	Mín: 1, Max: 52 (ver pestaña de Listado_provincias)
7	<code>inmunizacion</code>	Inmunización con Nirsevimab	Número entero	0 = No 1 = Sí
8	<code>inmunizacion_fecha</code>	Fecha de inmunización con Nirsevimab:	Fecha formateada como texto: "dd/mm/aaaa"	Min:[fdn], Max: 31/03/2024
9	<code>sexo</code>	Sexo	Número entero	1 = Masculino 2 = Femenino
10	<code>edad_gestacional</code>	Edad gestacional al nacimiento	Número entero	Min: 20, Max: 43
11	<code>peso_nacimiento</code>	Peso al nacimiento	Número entero	Min: 500, Max: 5500
12	<code>gestacionmultiple</code>	¿Nacimiento por gestación múltiple (mellizos, trillizos, etc)?	Número entero	0 = No 1 = Sí
13	<code>primerhijo</code>	¿Es el primer hijo/a?	Número entero	0 = No 1 = Sí
14	<code>displasia</code>	Displasia broncopulmonar diagnosticada con anterioridad a la fecha del ingreso por VRS (incluyendo diagnóstico pre-natal)	Número entero	0 = No 1 = Sí 9 = No consta

15	cardiopatía	Cardiopatía con alteración hemodinámica significativa diagnosticada con anterioridad a la fecha del ingreso por VRS (incluyendo diagnóstico pre-natal)	Número entero	0 = No 1 = Sí 9 = No consta
16	tmetabolic	Trastorno metabólico diagnosticado con anterioridad a la fecha del ingreso por VRS (incluyendo diagnóstico pre-natal)	Número entero	0 = No 1 = Sí 9 = No consta
17	sdown	Síndrome de Down diagnosticado con anterioridad a la fecha del ingreso por VRS (incluyendo diagnóstico pre-natal)	Número entero	0 = No 1 = Sí 9 = No consta
18	fibrosisquistica	Fibrosis quística diagnosticada con anterioridad a la fecha del ingreso por VRS (incluyendo diagnóstico pre-natal)	Número entero	0 = No 1 = Sí 9 = No consta
19	otras	Otras enfermedades pulmonares diagnosticadas con anterioridad a la fecha del ingreso por VRS (incluyendo diagnóstico pre-natal)	Número entero	0 = No 1 = Sí 9 = No consta
20	inmunodef	Inmunodeficiencia grave primaria o secundaria diagnosticada con anterioridad a la fecha del ingreso por VRS (incluyendo diagnóstico pre-natal)	Número entero	0 = No 1 = Sí 9 = No consta
21	displasia_fecha	Fecha de diagnóstico/primer mención de la displasia broncopulmonar	Fecha formateada como texto: "dd/mm/aaaa"	
22	cardiopatía_fecha	Fecha de diagnóstico/primer mención de la cardiopatía	Fecha formateada como texto: "dd/mm/aaaa"	
23	tmetabolico_fecha	Fecha de diagnóstico/primer mención del trastorno metabólico	Fecha formateada como texto: "dd/mm/aaaa"	
24	sdown_fecha	Fecha de diagnóstico/primer mención del Síndrome de Down	Fecha formateada como texto: "dd/mm/aaaa"	
25	fibrosisquistica_fecha	Fecha de diagnóstico/primer mención de la Fibrosis quística	Fecha formateada como texto: "dd/mm/aaaa"	

26	otras_fecha	Fecha de diagnóstico/primer mención de otras enfermedades pulmonares	Fecha formateada como texto: "dd/mm/aaaa"	
27	inmunodef_fecha	Fecha de diagnóstico/primer mención de la inmunodeficiencia	Fecha formateada como texto: "dd/mm/aaaa"	
28	paliativos	Recibe cuidados paliativos	Número entero	0 = No 1 = Sí
29	paliativos_fecha	Fecha inicio de cuidados paliativos	Fecha formateada como texto: "dd/mm/aaaa"	Min: [fdn], Max: 31/03/2024
30	lactancia	¿Ha tenido lactancia materna?	Número entero	0 = No 1 = Sí
31	lactancia_fecha	Última fecha conocida donde tomaba lactancia materna (independientemente de si era exclusiva o complementaria)	Fecha formateada como texto: "dd/mm/aaaa"	Min: [fdn], Max: 31/03/2024
32	hospitalizacionprevia	¿Ha sido hospitalizado alguna vez? (antes de la inclusión en este estudio, sin contar la hospitalización actual por VRS)	Número entero	0 = No 1 = Sí
33	hospitalizacionprevia_fecha	Fecha de hospitalización anterior (consignar la primera, si múltiples)	Fecha formateada como texto: "dd/mm/aaaa"	Min: [fdn], Max: [hospitalizacion]
34	hospitalizacionvrs_fecha	Fecha de inicio de los síntomas (que llevaron a la hospitalización por infección por VRS)	Fecha formateada como texto: "dd/mm/aaaa"	Min: [fdn]
35	pcrvrs_fecha	Fecha de la PCR de confirmación de VRS (entre 10 días antes y 3 días después de la fecha de ingreso)	Fecha formateada como texto: "dd/mm/aaaa"	Min: [fdn]
36	dxotrotopatogeno	¿Se ha diagnosticado otro patógeno respiratorio además del VRS, durante el ingreso o hasta 10 días antes? (independientemente del tipo de prueba)	Número entero	0 = No 1 = Sí
37	dxotrotopatogeno_descrip	¿Qué otros patógenos respiratorios han sido positivos?	Texto	
38	uci	Requirió ingreso en UCI	Número entero	0 = No 1 = Sí

39	ventilacionnoinvasiva	Requirió asistencia de ventilación mecánica NO invasiva. NOTA: Ventilación con conexión a respirador (con presión de inspiración/espriación) pero sin intubación: mascarilla nasobucal o nasal.	Número entero	0 = No 1 = Sí 9 = No consta
40	ventilacioninvasiva	Requirió asistencia de ventilación mecánica invasiva. NOTA: Ventilación con conexión a respirador (con presión de inspiración/espriación) CON intubación naso u orotraqueal	Número entero	0 = No 1 = Sí 9 = No consta
41	fallecimiento	Fallecimiento	Número entero	0 = No 1 = Sí, intrahospitalario 2 = Sí, después del alta hospitalaria 9 = No consta
42	fallecimiento_fecha	Fecha de fallecimiento	Fecha formateada como texto: "dd/mm/aaaa"	Min: [fdn]
43	altahospi_fecha	Fecha de alta hospitalaria (dejar en blanco si fallecimiento intra-hospitalario)	Fecha formateada como texto: "dd/mm/aaaa"	Min: [hospitalizacion]
44	tipo_vrs	Tipo de VRS	Número entero	1 = Tipo A 2 = Tipo B 9 = No disponible
45	otros_result_virolog	Otros resultados virológicos (si se ha realizado secuenciación):	Texto	consignar como texto libre el resultado de la secuenciación en términos de tipo de secuenciación realizada y mutaciones detectadas

Metadata de las pruebas VRS positivas de los casos

#	Nombre de la variable	Definición	Formato	Valores válidos/códigos
1	identificadorcaso	IDENTIFICADOR ANÓNIMO DEL CASO	Texto	
2	testpcr	Test POSITIVO para VRS	Número entero	1 = Sí
3	test_fecha	Fecha de test positivo frente a VRS	Fecha formateada como texto: "dd/mm/aaaa"	
4	test_tipo	Tipo de test utilizado	Número entero	1 = PCR 2 = Test rápido

Metadata de los controles

#	Nombre de la variable	Definición	Formato	Valores válidos/códigos
1	<code>identificadorcaso</code>	IDENTIFICADOR DEL CASO CON EL CUAL SE EMPAREJAN	Texto	
2	<code>numcontrol</code>	Nº CORRELATIVO DEL CONTROL para cada CASO (consignar un valor de 1 a 4)	Texto	1,2,3 o 4
3	<code>identificadorcontrol</code>	Identificador anónimo del control	Texto	Es una concatenación de <code>identificadorcaso</code> y <code>identificadorcontrol</code> , separados por el carácter "_", ejemplo: "123456_1", "123456_2", etc
4	<code> criterios</code>	¿El paciente cumple los criterios de inclusión como CONTROL?	Número entero	0 = No 1 = Sí
5	<code>fdn</code>	Fecha de nacimiento	Fecha formateada como texto: "dd/mm/aaaa"	Min: 01/10/2023, Max: 31/03/2024
6	<code>provincia</code>	Provincia de nacimiento:	Número entero	Mín: 1, Max: 52 (ver pestaña de Listado_provincias)
7	<code> inmunizacion</code>	Inmunización con Nirsevimab	Número entero	0 = No 1 = Sí
8	<code> inmunizacion_fecha</code>	Fecha de inmunización con Nirsevimab:	Fecha formateada como texto: "dd/mm/aaaa"	Min:[fdn], Max: 31/03/2024
9	<code>sexo</code>	Sexo	Número entero	1 = Masculino 2 = Femenino
10	<code>edad_gestacional</code>	Edad gestacional al nacimiento	Número entero	Min: 20, Max: 43
11	<code>peso_nacimiento</code>	Peso al nacimiento	Número entero	Min: 500, Max: 5500
12	<code>gestacionmultiple</code>	¿Nacimiento por gestación múltiple (mellizos, trillizos, etc)?	Número entero	0 = No 1 = Sí

13	primerhijo	¿Es el primer hijo/a?	Número entero	0 = No 1 = Sí
14	displasia	Displasia broncopulmonar diagnosticada con anterioridad a la fecha del ingreso por VRS (incluyendo diagnóstico pre-natal)	Número entero	0 = No 1 = Sí 9 = No consta
15	cardiopatía	Cardiopatía con alteración hemodinámica significativa diagnosticada con anterioridad a la fecha del ingreso por VRS (incluyendo diagnóstico pre-natal)	Número entero	0 = No 1 = Sí 9 = No consta
16	tmetabolic	Trastorno metabólico diagnosticado con anterioridad a la fecha del ingreso por VRS (incluyendo diagnóstico pre-natal)	Número entero	0 = No 1 = Sí 9 = No consta
17	sdown	Síndrome de Down diagnosticado con anterioridad a la fecha del ingreso por VRS (incluyendo diagnóstico pre-natal)	Número entero	0 = No 1 = Sí 9 = No consta
18	fibrosisquistica	Fibrosis quística diagnosticada con anterioridad a la fecha del ingreso por VRS (incluyendo diagnóstico pre-natal)	Número entero	0 = No 1 = Sí 9 = No consta
19	otras	Otras enfermedades pulmonares diagnosticadas con anterioridad a la fecha del ingreso por VRS (incluyendo diagnóstico pre-natal)	Número entero	0 = No 1 = Sí 9 = No consta

20	inmunodef	Inmunodeficiencia grave primaria o secundaria diagnosticada con anterioridad a la fecha del ingreso por VRS (incluyendo diagnóstico pre-natal)	Número entero	0 = No 1 = Sí 9 = No consta
21	displasia_fecha	Fecha de diagnóstico/primer mención de la displasia broncopulmonar	Fecha formateada como texto: "dd/mm/aaaa"	
22	cardiopatía_fecha	Fecha de diagnóstico/primer mención de la cardiopatía	Fecha formateada como texto: "dd/mm/aaaa"	
23	tmetabolico_fecha	Fecha de diagnóstico/primer mención del trastorno metabólico	Fecha formateada como texto: "dd/mm/aaaa"	
24	sdown_fecha	Fecha de diagnóstico/primer mención del Síndrome de Down	Fecha formateada como texto: "dd/mm/aaaa"	
25	fibrosisquistica_fecha	Fecha de diagnóstico/primer mención de la Fibrosis quística	Fecha formateada como texto: "dd/mm/aaaa"	
26	otras_fecha	Fecha de diagnóstico/primer mención de otras enfermedades pulmonares	Fecha formateada como texto: "dd/mm/aaaa"	
27	inmunodef_fecha	Fecha de diagnóstico/primer mención de la inmunodeficiencia	Fecha formateada como texto: "dd/mm/aaaa"	
28	paliativos	Recibe cuidados paliativos	Número entero	0 = No 1 = Sí
29	paliativos_fecha	Fecha inicio de cuidados paliativos	Fecha formateada como texto: "dd/mm/aaaa"	Min: [fdn], Max: 31/03/2024
30	lactancia	¿Ha tenido lactancia materna?	Número entero	0 = No 1 = Sí
31	lactancia_fecha	Última fecha conocida donde tomaba lactancia materna (independientemente de si era exclusiva o complementaria)	Fecha formateada como texto: "dd/mm/aaaa"	Min: [fdn], Max: 31/03/2024

32	hospitalizacionprevia	¿Ha sido hospitalizado alguna vez? (antes de la inclusión en este estudio, sin contar la hospitalización actual por VRS)	Número entero	0 = No 1 = Sí
33	hospitalizacionprevia_fecha	Fecha de hospitalización anterior (consignar la primera, si múltiples)	Fecha formateada como texto: "dd/mm/aaaa"	Min: [fdn], Max: 31/03/2024

Metadata de las pruebas VRS positivas de los controles

#	Nombre de la variable	Definición	Formato	Valores válidos/códigos
1	identificadorcontrol	Identificador anónimo del control	Texto	Es una concatenación de identificadorcaso y identificadorcontrol, separados por el carácter "_", ejemplo: "123456_1", "123456_2", etc
2	testpcr	Test POSITIVO para VRS	Número entero	1 = Sí
3	test_fecha	Fecha de test positivo frente a VRS	Fecha formateada como texto: "dd/mm/aaaa"	
4	test_tipo	Tipo de test utilizado	Número entero	1 = PCR 2 = Test rápido

Nota:

Cardiopatía congénita con alteración hemodinámica significativa = los que reciban tratamiento por insuficiencia cardiaca congestiva, aquellos con hipertensión pulmonar moderada o grave y niños con cardiopatía cianótica;
 Inmunodepresión grave = procesos oncohematológicos, inmunodeficiencias primarias (sobre todo combinadas y agammaglobulinemia congénita), infección por VIH confirmada, y en tratamiento con inmunosupresores de forma continuada.

Apéndice 6: Tamaño de la muestra¹⁰

Tamaño de la muestra para el Estudio 1

Supuestos para el objetivo principal

- Ratio controles:caso = 4:1
- Proporción de controles expuestos 0.95
- OR esperada 0.3 (EV = 70%)
- Correlación entre casos y sus controles emparejados = 0.2

Estimación de la muestra necesaria para el objetivo principal

- Número de casos = 288
- Número de controles = 1152
- N total = 1440

Tamaño para los objetivos secundarios

Para tener suficiente potencia estadística para abordar la mayor parte de los análisis de subgrupos que se proponen como objetivos secundarios, sería deseable multiplicar la muestra estimada, al menos por tres.

Sobre los eventos más graves como UCI, ventilación mecánica o fallecimiento, se desconoce su frecuencia en un escenario con elevada cobertura de nirsevimab, por lo que se decidirá abordarlos o no en función de los eventos que ocurran en la muestra seleccionada.

Objetivo de tamaño muestral

- Número de casos = 864
- Número de controles = 3.456
- N total = 4.320

Tamaño muestral por CCAA

El tamaño total se deberá repartir por CCAA de forma proporcional. Se propone hacer un reparto que sea el promedio entre lo que correspondería si se hace proporcional al número de nacidos vivos anual (según el INE) y lo que correspondería si se hace proporcional al número anual de ingresos por VRS (según el CMBD).

¹⁰ Calculado con <https://shiny.vet.unimelb.edu.au/epi/sample.size.mccs/>

	% según RNV (año 2021)	CASOS según RNV	TOTAL (casos + controles) según RNV	% según ingresos por VRS en RN elegibles (media 2015-2021)	CASOS según ingresos VRS	TOTAL (casos + controles) según ingresos	Media casos	Media TOTAL (casos + controles)
Andalucía	19.5	169	845	22.4	194	970	182	910
Aragón	2.8	25	125	2.3	20	100	23	115
Asturias	1.4	13	65	1.6	14	70	14	70
Baleares	2.8	25	125	1.8	16	80	21	105
Canarias	3.8	33	165	2.9	26	130	30	150
Cantabria	1	9	45	0.6	6	30	8	40
Castilla-La Mancha	4.3	38	190	4.1	36	180	37	185
Castilla y León	3.9	34	170	4.7	41	205	38	190
Cataluña	17.1	148	740	12.7	111	555	130	650
Comunidad Valenciana	10.6	92	460	13.9	121	605	107	535
Extremadura	2.2	19	95	3.2	28	140	24	120
Galicia	4.4	38	190	4.4	38	190	38	190
Madrid	15.3	132	660	16.1	140	700	136	680
Murcia	4.1	36	180	4	35	175	36	180
Navarra	1.5	14	70	1.2	10	50	12	60
País Vasco	4.2	37	185	2.8	25	125	31	155
La Rioja	0.7	6	30	0.7	6	30	6	30
Ceuta	0.2	2	10	0.3	3	15	3	15
Melilla	0.3	3	15	0.3	3	15	3	15
TOTAL	100	873	4365	100	873	4365	879	4395

Tamaño de la muestra para el Estudio 2

Supuestos para el objetivo principal

- Ratio controles:caso = 4:1
- Proporción de controles expuestos 0.90
- OR esperada 0.3 (EV = 70%)
- Correlación entre casos y sus controles emparejados = 0.2

Estimación de la muestra necesaria para el objetivo principal

- Número de casos = 146
- Número de controles = 584
- N total = 730

Tamaño para los objetivos secundarios

Para tener suficiente potencia estadística para abordar la mayor parte de los análisis de subgrupos que se proponen como objetivos secundarios, sería deseable multiplicar la muestra estimada, al menos por tres.

Sobre los eventos más graves como UCI, ventilación mecánica o fallecimiento, se desconoce su frecuencia en un escenario con elevada cobertura de nirsevimab, por lo que se decidirá abordarlos o no en función de los eventos que ocurran en la muestra seleccionada.

Objetivo de tamaño muestral

- Número de casos = 438
- Número de controles = 1.752
- N total = 2.190

Tamaño muestral por CCAA

El tamaño total se deberá repartir por CCAA de forma proporcional. Se propone hacer un reparto que sea el promedio entre lo que correspondería si se hace proporcional al número de nacidos vivos anual (según el INE) y lo que correspondería si se hace proporcional al número anual de ingresos por VRS (según el CMBD).

	% según RNV (año 2021 abr-sep)	CASOS según RNV	TOTAL (casos + controles) según RNV	% según ingresos por VRS en RN elegibles (media 2015-2021)	CASOS según ingresos VRS	TOTAL (casos + controles) según ingresos VRS	Media casos	Media TOTAL (casos + controles)
Andalucía	19.5	85	425	14.2	62	310	74	370
Aragón	2.8	12	60	2.1	9	45	11	55
Asturias	1.4	6	30	2.1	9	45	8	40
Baleares	2.8	12	60	2.2	10	50	11	55
Canarias	3.8	17	85	3.1	14	70	16	80
Cantabria	1	4	20	0.6	3	15	4	20
Castilla-La Mancha	4.3	19	95	5.9	26	130	23	115
Castilla y León	3.9	17	85	4.6	20	100	19	95
Cataluña	17.1	75	375	14.6	64	320	70	350
Comunidad Valenciana	10.6	46	230	12.5	55	275	51	255
Extremadura	2.2	10	50	2.3	10	50	10	50
Galicia	4.4	19	95	5.7	25	125	22	110
Madrid	15.3	67	335	21.7	95	475	81	405
Murcia	4.1	18	90	2.7	12	60	15	75
Navarra	1.5	7	35	1.1	5	25	6	30
País Vasco	4.2	18	90	3.3	14	70	16	80
La Rioja	0.7	3	15	0.6	3	15	3	15
Ceuta	0.2	1	5	0.3	1	5	1	5
Melilla	0.3	1	5	0.2	1	5	1	5
TOTAL	100	437	2185	100	438	2190	442	2210

Apéndice 7: Ajuste por la censura informativa

Para los análisis por protocolo, es preciso ajustar por el hecho de que habrá personas que no reciben nirsevimab en el momento inicial, y por tanto son asignados al grupo “no nirsevimab”, pero deciden recibirlo más adelante. Estas personas pueden ser diferentes de aquellas que no lo hacen, por factores diferentes de los medidos a nivel basal (por ejemplo, porque reciben algún diagnóstico de una comorbilidad más adelante). Esto introduce un sesgo por censura informativa, ya que los que completan el seguimiento en su grupo inicial (“nirsevimab” / “no nirsevimab”) son diferentes a los que lo iniciaron. Por ejemplo, progresivamente el grupo de “no nirsevimab” estaría formado por mayor proporción de niños de bajo riesgo si todos los que van recibiendo algún diagnóstico van aceptando la inmunización a lo largo del seguimiento. Esto afecta a cualquier estudio con esta población, ya fuera un ensayo clínico, estudio de cohortes o estudio de casos y controles. Tener este factor en cuenta requiere medir información a lo largo del tiempo, y es particularmente difícil tenerlo en cuenta en estudios de casos y controles.

Para evitar el sesgo, es preciso medir las fechas en que se diagnostican las comorbilidades consideradas en el estudio, e ir teniendo en cuenta qué información se tiene en cada día del seguimiento que pueda influir la decisión de administrar nirsevimab. Se puede incorporar también el haber recibido palivizumab, haber tenido un ingreso hospitalario por cualquier causa, una infección leve por VRS confirmado por laboratorio o cualquier otro factor que pueda influir la probabilidad (tanto a mayor como a menor) de recibir nirsevimab y a su vez modificar el riesgo de infección grave por VRS (o tener causas comunes con el riesgo de infección grave por VRS).

En un ensayo clínico o estudio de cohortes, para cada día del seguimiento, mediante un modelo logístico que incluya todas esas covariables, se calcularía la probabilidad de continuar sin recibir tratamiento dadas esas covariables y el grupo de tratamiento en el día inmediatamente anterior, y siempre en personas que continúen libres de evento. La probabilidad de llegar en seguimiento en el grupo de “no nirsevimab” se calcularía acumulando estas probabilidades a lo largo de los días mediante su producto. El inverso de esta probabilidad se utilizaría como factor de ponderación del modelo. Este es el método conocido como “Inverse Probability Weighting”.

En un estudio de casos y controles, teniendo la información a lo largo del seguimiento se puede reconstruir esta cohorte y usar el peso del último tiempo de seguimiento en la ponderación, si bien debe valorarse el impacto de esta estrategia frente a la más simple, de eliminar a los que cambian de grupo sin tomar en cuenta esta confusión. Igualmente, en presencia de emparejamiento de los controles la utilización de estos pesos no es robusta. Por ello, se plantearán análisis de sensibilidad con clasificaciones alternativas de los individuos con administración posterior de nirsevimab (en el grupo de no nirsevimab, eliminarlos del estudio, o en el grupo de nirsevimab) y con este sistema de ponderación. Estos análisis de sensibilidad servirán además para valorar el impacto que la decisión sobre el manejo de estos casos puede tener sobre los resultados del estudio.