

Evaluando la efectividad de la inmunización frente al virus respiratorio sincitial con métodos causales

Roberto Pastor y Susana Monge

Centro Nacional de Epidemiología – Instituto de Salud Carlos III

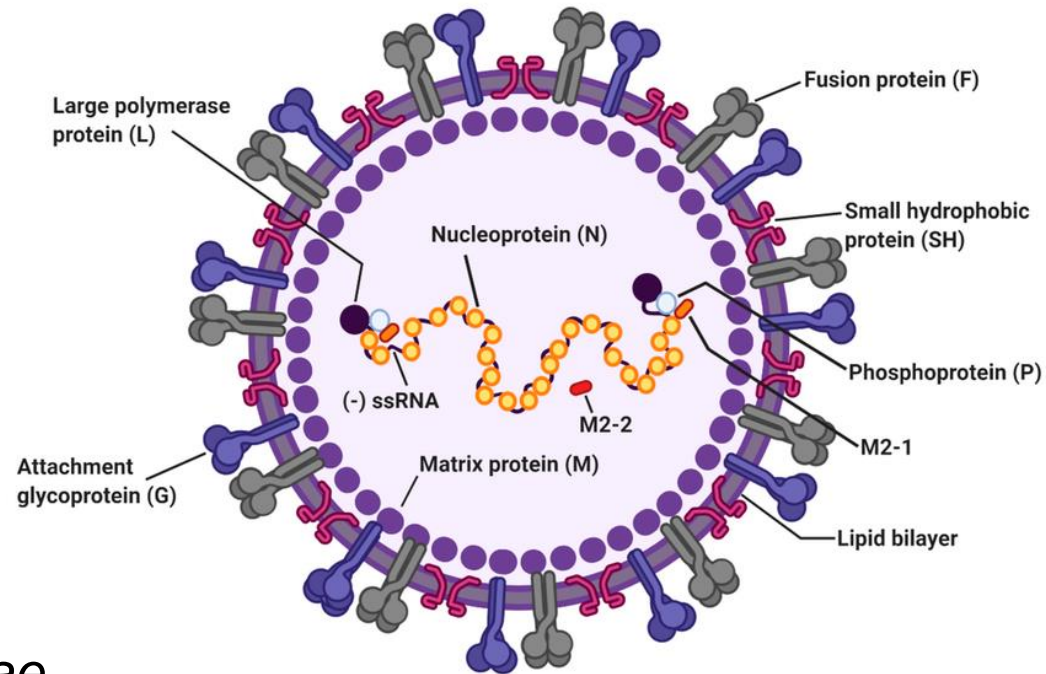
Con grandes agradecimientos a Olivier Núñez, los participantes en las CCAA, Carmen Olmedo y Aurora Limia del Ministerio de Sanidad e Inma Jarrín del CNE

Seminarios del CNE, 19 de diciembre de 2024

Sin conflictos de interés

INTRODUCCIÓN

Virus Respiratorio Sincitial (VRS)



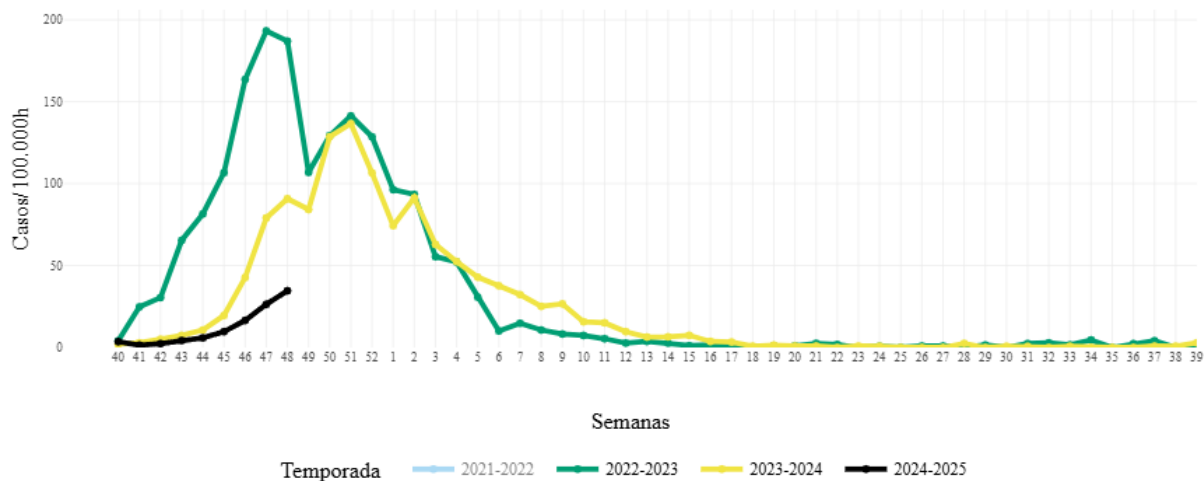
- *Paramyxoviridae*
- Desde síntomas catarrales hasta bronquiolitis y neumonía
- Presente en secreciones respiratorias de personas infectadas
- Supervivencia ambiental hasta 7 horas (sobre todo superficies no porosas)
- Alta transmisibilidad

Epidemiología y carga de enfermedad por VRS

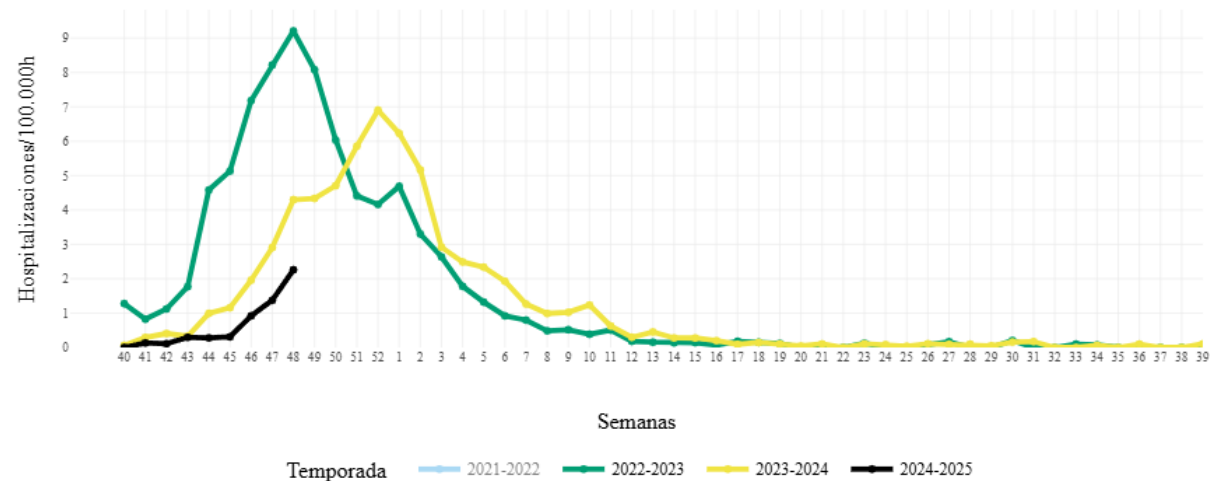
- El patógeno más frecuente identificado en lactantes y niños pequeños con infección respiratoria aguda (IRA)
- Los recién nacidos en Europa, durante su primer año de vida:
 - 26,2% tendrán una infección por VRS
 - 14,1% precisarán asistencia sanitaria
 - 1,8% serán hospitalizados
 - 0,09% requerirán ingreso en UCI
- Más del 95% de episodios en países de renta baja y media
- Presentación epidémica estacional

Presentación estacional

VRS atendido en primaria



Hospitalizaciones por VRS



- Epidemia entre octubre y marzo
- Variabilidad por temporadas
- Pico epidémico en la semana 47 (nov) en 2022-23 y en la semana 51 (dic) en 2023-24

Factores de riesgo para infección grave por VRS



- Edad (más de la mitad de los casos graves ocurren en los primeros 3 meses)
- Prematuridad de menos de 35 semanas y bajo peso
- Cardiopatías, cirugía cardíaca con bypass cardiopulmonar, displasia broncopulmonar
- Inmunodepresión grave
- Errores congénitos del metabolismo
- Enfermedades neuromusculares y pulmonares graves
- Fibrosis quística
- Malformaciones esofágicas
- Síndrome de Down

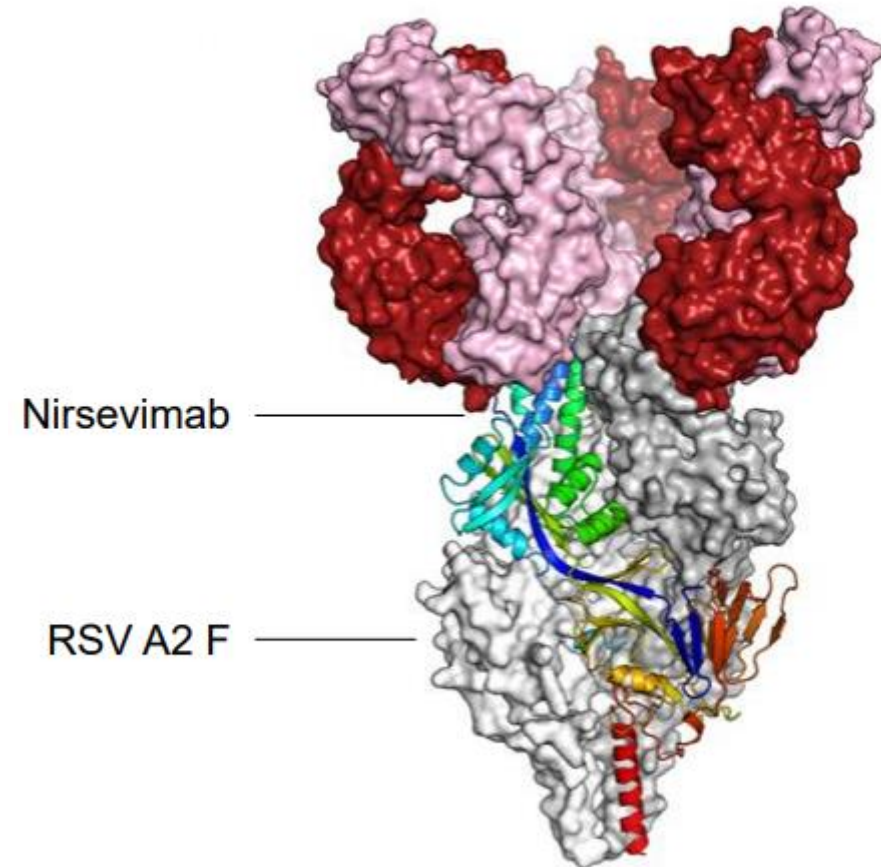
Prevención del VRS grave



- 1999 – 2023 Palivizumab
 - Eficacia 55-60%
 - Corta vida media: administración mensual durante la temporada
 - Precio elevado
 - Población infantil con condiciones de riesgo
- Octubre 2022 EMA aprueba Nirsevimab
 - Eficacia 77-83%
 - Larga vida media: títulos >50-superiores tras 150 días
 - Mejor precio
 - Se plantea su utilización como campaña poblacional
- Agosto 2023: Vacunas maternas (Abrysvo)

Nirsevimab (Beyfortus ®)

- Anticuerpo neutralizante monoclonal IgG
- Frente a región conservada de la proteína F
 - VRS tipo A
 - VRS tipo B
- Intramuscular
- Protección inmediata
- Indicada para prevención de VRS gave en:
 - Bebés durante su primera temporada respiratoria
 - Población infantil que continúan siendo vulnerables durante su segunda temporada respiratoria



Recomendación de nirsevimab en España

- En la **temporada 2023 – 2024**, España se convierte en 1 de 4 países a nivel mundial en implementar una campaña preventiva a nivel poblacional con nirsevimab
- Tres indicaciones
 1. Bebés nacidos durante la temporada respiratoria: administración lo más pronto posible tras el nacimiento, generalmente en la maternidad en las primeras 48 horas
 2. Bebés que tienen menos de 6 meses al inicio de la temporada respiratoria (nacidos ≥ 1 de abril de 2023): administración como catch-up en AP lo antes posible
 3. Población infantil con factores de riesgo, en la misma indicación que había previamente para palivizumab

Comunidad/Ciudad Autónoma	Inicio de la campana de nirsevimab
Andalucía	25 Septiembre 2023
Galicia	25 Septiembre 2023
Murcia	25 Septiembre 2023
Cantabria	1 Octubre 2023
Castilla y León	1 Octubre 2023
La Rioja	1 Octubre 2023
Madrid	1 Octubre 2023
Comunitat Valenciana	1 Octubre 2023
Navarra	1 Octubre 2023 solo recién nacidos (fin 31 de Enero 2024)
Aragón	2 Octubre 2023
Asturias	2 Octubre 2023
Castilla–La Mancha	2 Octubre 2023
Cataluña	2 Octubre 2023
Islas Canarias	5 Octubre 2023
Ceuta	6 Octubre 2023
Melilla	16 Octubre 2023
Extremadura	30 Octubre 2023
País Vasco	13 Noviembre 2023 (fin 29 de Febrero 2024)
Islas Baleares	27 Noviembre 2023

Aceptabilidad y cobertura

- Cobertura del catch-up 87%
- Cobertura de la inmunización al nacimiento 92%
- Cobertura en grupos de riesgo 95%

Objetivo

Estimar la efectividad de nirsevimab en la prevención de la hospitalización por VRS, indicado como inmunización al nacimiento o como catch-up, durante la temporada 2023-24 en España

Estudio financiado por el Instituto de Salud Carlos III de su presupuesto ordinario

MÉTODOS

Diseño del estudio

Retos:

- Objetivo: participación de las 19 CCAA
- Algunos datos relevantes no disponibles con registros electrónicos en todas ellas
- Potencialmente muchos confusores, algunos cambiantes en el tiempo

Elementos del diseño:

- Casos y controles – el más eficiente
- Muestreo por densidad de incidencia – el más válido
- Base poblacional

Diseño de estudio

Casos

- Hospitalizados en fecha posterior al inicio de la campaña
- En hospital público participante
- Infección Respiratoria de vías bajas, apnea o sepsis
- PCR positiva VRS 10 días antes o 3 días después
- Nacidos en fechas elegibles (al nacimiento o catch-up)

Matching

4 Controles

- Nacidos en la misma fecha (± 2 días)
- Nacidos en la misma provincia/hospital/isla
- (Registros de nacimientos o cribados neonatales)
- Sin hospitalización por VRS hasta la fecha de emparejamiento
- No han fallecido
- No se han mudado fuera de la CA

Datos recogidos de la HCe y o de registros poblacionales

- Criterios de selección
- Demográficos
- Clínicos
- Comorbilidades
- Inmunización
- Pruebas VRS
- Ingreso en UCI
- Ventilación mecánica invasiva y no invasiva
- Fallecimiento



Fecha de hospitalización debida a VRS: Hoy D-M-Y
* Campo requerido

Fecha de nacimiento:

NOTA: Deben ser fechas de nacimiento incluidas en la recomendación de inmunización con Nirsevimab, según el estudio, fechas admitidas:

Estudio 1: nacimientos entre el inicio de la campaña de inmunización y el 31-03-2024

Estudio 2: nacimientos entre el 01-04-2023 (o fecha equivalente para esta recomendación, si es diferente en la Comunidad Autónoma) y el día antes del inicio de la campaña de inmunización

* Campo requerido

Hoy D-M-Y

Provincia de nacimiento:

* Campo requerido

INFORMACIÓN DE VACUNACIÓN

Inmunización con Nirsevimab Sí No [Restablecer el valor](#)

* Campo requerido

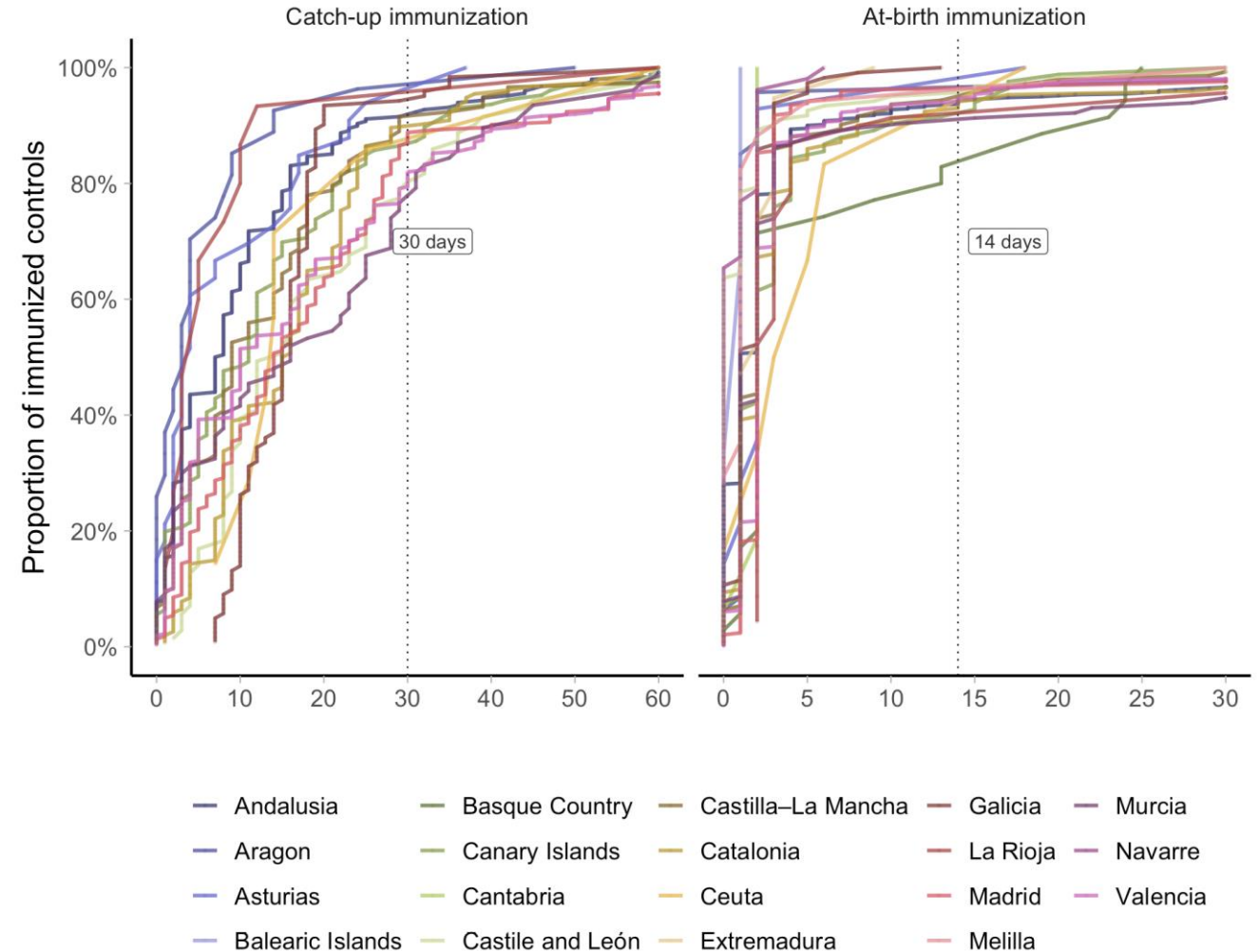
INFORMACIÓN BÁSICA Y COMORBILIDADES

Sexo: Masculino Femenino [Restablecer el valor](#)

* Campo requerido

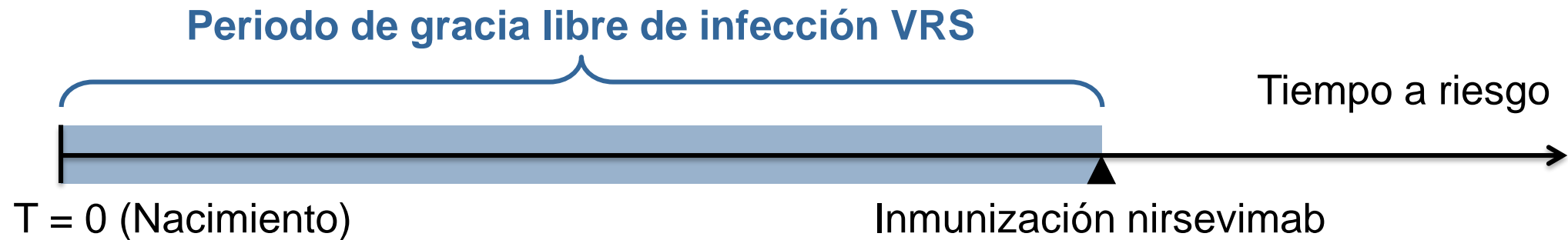
Clasificar el estado de inmunización

- Acorde con la utilización del nirsevimab en la práctica
- Inmunización al nacimiento en bebés nacidos a partir del inicio de las campañas de inmunización
 - Recibir nirsevimab en las primeras dos semanas de vida
- Inmunización como catch-up en población infantil elegible nacida antes de la campaña
 - Recibir nirsevimab en los primeras 30 días de la campaña



Sesgo de tiempo inmortal (*immortal time bias*)

- Sesgo de selección inherente a **estudios observacionales** sobre exposiciones, tratamientos o **intervenciones sostenidas en el tiempo**:
 - Sólo las personas libres del evento (e.g., muerte) durante mucho tiempo pueden haber estado expuestas mucho tiempo → Las personas con largos periodos de exposición están necesariamente libres del evento (son “inmortales”) durante dichos periodos.
- **Causa:** Falta de alineación entre tiempo a riesgo y tiempo de intervención.

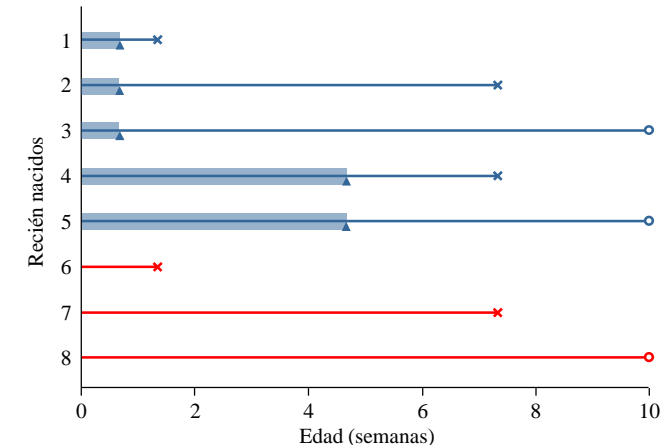


- **Magnitud:** Mayor sesgo cuanto mayor sea el riesgo en el periodo de gracia.

Análisis no causales de la cohorte subyacente

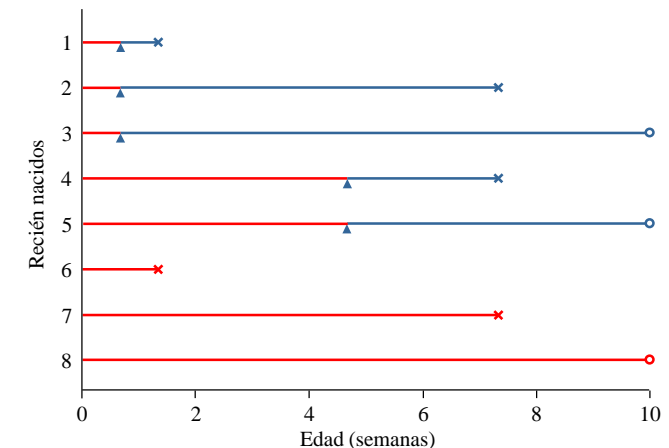
■ Análisis pragmático:

- Comparación *naïve* de la tasa de hospitalización por VRS entre niños que recibieron la inmunización con nirsevimab (1 a 5) y quienes no la recibieron (6 a 8).
- **Sesgo de tiempo inmortal** en inmunizados previo a su inmunización → Sobreestimación de la efectividad.



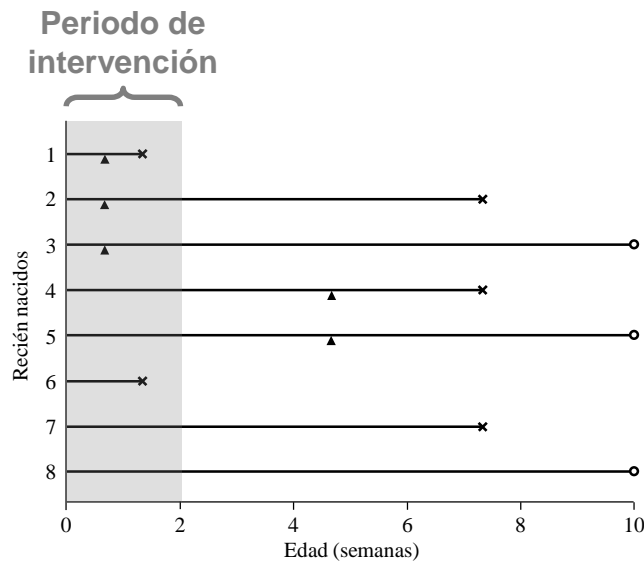
■ Análisis tiempo dependiente:

- Comparación de la tasa de hospitalización por VRS entre los periodos anteriores y posteriores a la inmunización de cada niño.
- Ausencia de sesgo de tiempo inmortal.
- **Confusión tiempo dependiente** (diferente edad y momento epidémico en periodos con y sin inmunización) → Ajuste inapropiado mediante modelos estándar.



Análisis causal de la cohorte subyacente (I)

- Emulación del análisis insesgado (PP o ITT) de un hipotético ensayo clínico a partir de la cohorte observacional (***target trial emulation***):
 - **Intervención:** Inmunización con nirsevimab en los primeros 14 días de vida.



- **Clonación:**

Crear dos clones por niño y asignar uno a inmunización y otro a no inmunización.



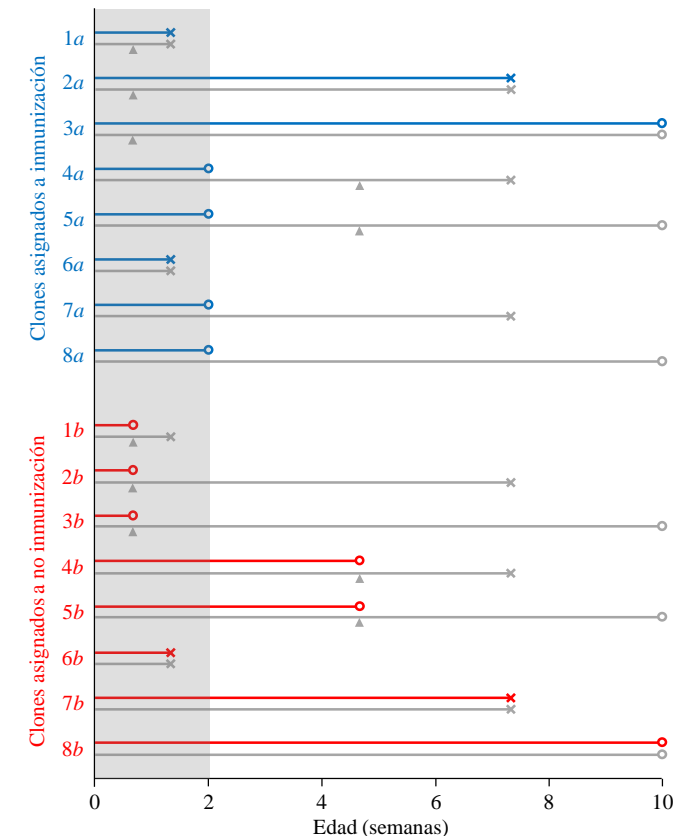
- **Censura:**

Censurar artificialmente su seguimiento cuando se desvíen de la inmunización asignada.



- **Ponderación:**

Como la censura es informativa, cada clon se pondera por el inverso de su probabilidad de permanecer no censurado.

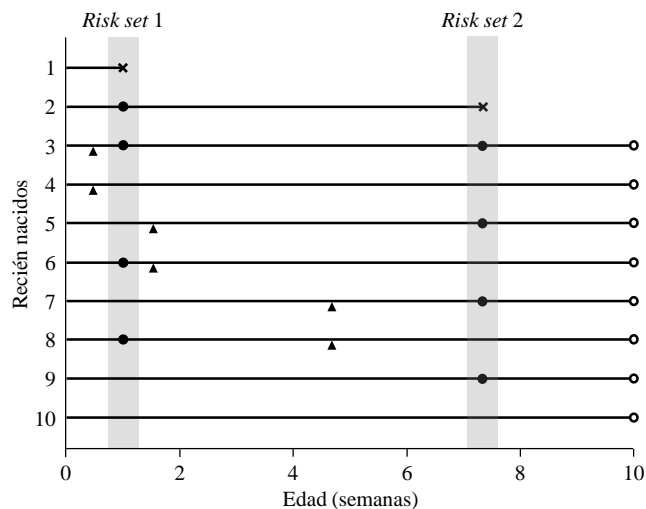


Análisis causal de la cohorte subyacente (II)

- Análisis estándar del seguimiento censurado en la cohorte clonada:
 - Libre de sesgo de tiempo inmortal.
 - Sesgo de selección por **censura informativa** (factores de riesgo de infección VRS que predisponen a recibir nirsevimab) → Infraestimación de la efectividad.
- **Ponderación por inverso de la probabilidad (IPW)** de no ser censurado:
 - Brazo con inmunización: $W_t = 1$ antes del día 14 y $W_t = 1/P(\text{estar inmunizado antes de 14 días})$ después del día 14.
 - Brazo sin inmunización: $W_t = 1/P(\text{permanecer no inmunizado})$ para cualquier día t .
- Análisis **ponderado** del seguimiento **censurado** en la cohorte **clonada**:
 - Modelo de Cox para la inmunización asignada a los clones, no la observada en los niños.
 - Estimación insesgada de la efectividad en un hipotético ensayo aleatorizado con adherencia total y sin pérdidas al seguimiento.

Estudio anidado de casos y controles

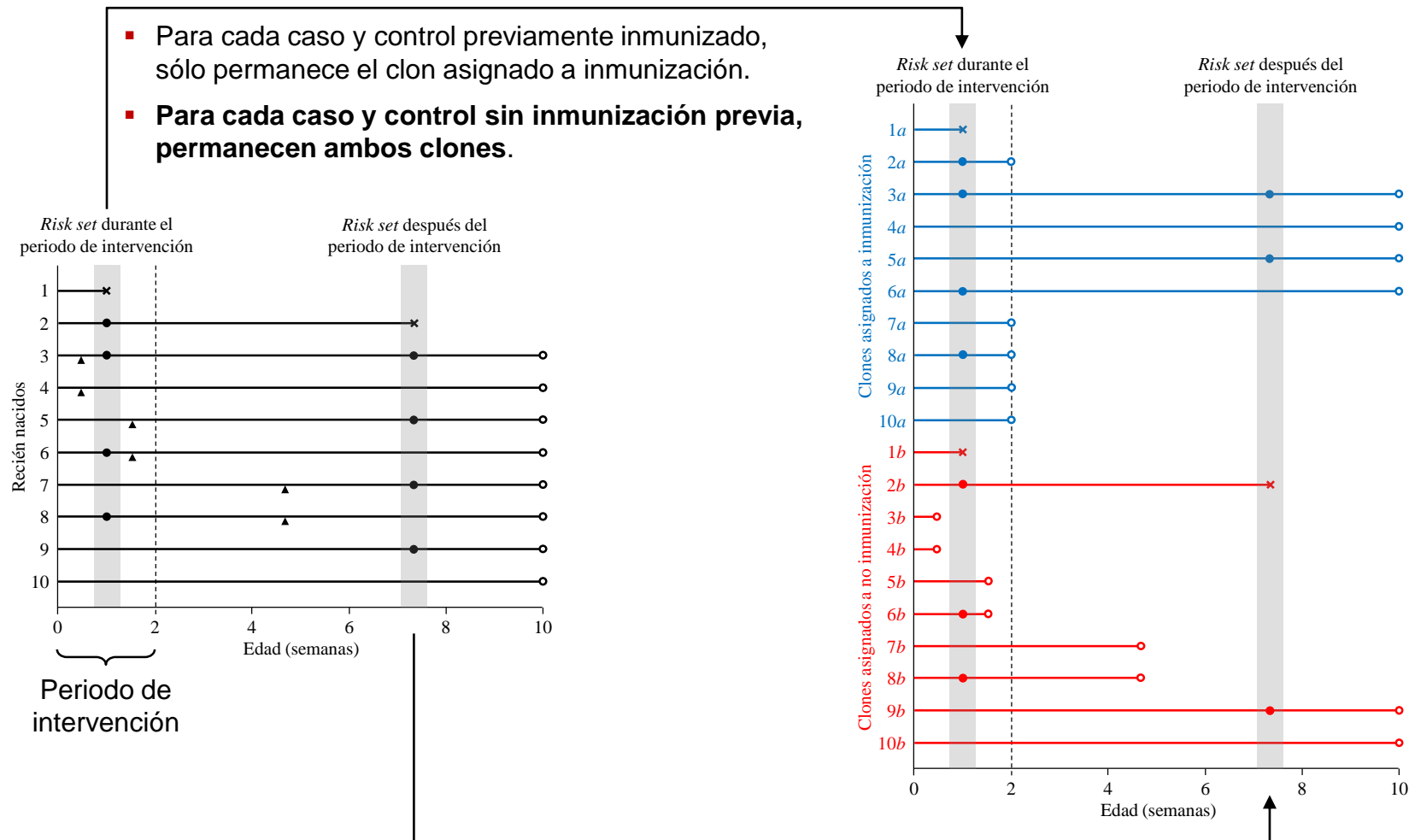
- Selección de casos y controles de la cohorte por **densidad de incidencia**:
 - **Casos**: Niños nacidos durante el periodo epidémico e ingresados con PCR+ para VRS.
 - **Controles**: 4 niños libres de VRS en la fecha de hospitalización del caso nacidos en la misma provincia y fecha (± 2 días).



- Comparación *naive* de la inmunización previa al emparejamiento entre casos y controles → **Sesgo de tiempo inmortal**.

Análisis causal del estudio caso-control (I)

- **Estudio caso-control anidado en la cohorte clonada y censurada:** Clones de los casos y controles seleccionados que permanecen sin censurar en la fecha de emparejamiento.



- Para cada caso y control seleccionado, sólo permanece el clon compatible con su inmunización durante el periodo de intervención.

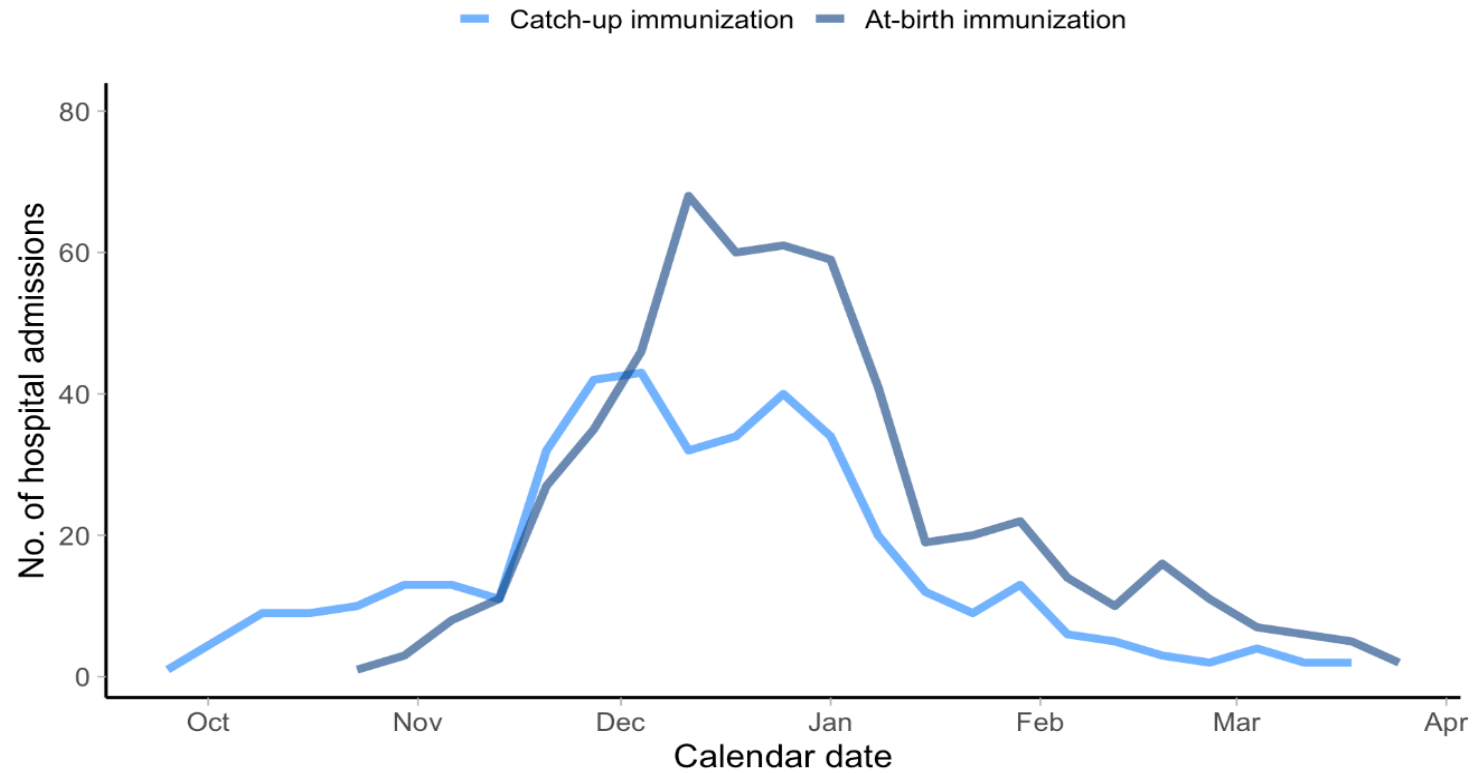
Análisis causal del estudio caso-control (II)

- **Censura informativa** → **Regresión logística combinada** entre controles para estimar la probabilidad de no inmunizarse a lo largo del tiempo según:
 - Factores de emparejamiento: provincia (efecto aleatorio), fecha de nacimiento (*spline*).
 - Factores basales: sexo, gestación ($\geq 37s$), peso al nacer ($\geq 2,5kg$), embarazo múltiple.
 - Factores tiempo-dependientes: comorbilidades y hospitalizaciones no-VRS previas.
- **Estimación causal de efectividad (PP e ITT) de la inmunización** → **Regresión logística condicional ponderada**:
 - Inmunización asignada vs. hospitalización por VRS entre clones no censurados de cada grupo de emparejamiento (*matched set*).
 - Pesos (estabilizados) inversamente proporcionales a la probabilidad de permanecer sin censurar hasta la fecha de emparejamiento.
 - Intervalos de confianza conservadores basados en varianzas robustas.

RESULTADOS

Casos y controles incluidos

	Catch-up		Al nacimiento	
Características	Casos	Controles	Casos	Controles
Número de participantes	406	1623	546	2182



Casos y controles incluidos

Características	Catch-up		Al nacimiento	
	Casos	Controles	Casos	Controles
Número de participantes	406	1623	546	2182
Mes de nacimiento, Núm. (%)				
Abril 2023	33 (8.1)	131 (8.1)		
Mayo 2023	49 (12.1)	196 (12.1)		
Junio 2023	46 (11.3)	184 (11.3)		
Julio 2023	77 (19.0)	308 (19.0)		
Agosto 2023	82 (20.2)	328 (20.2)		
Septiembre 2023	113 (27.8)	452 (27.8)	5 (0.9)	20 (0.9)
Octubre 2023	6 (1.5)	24 (1.5)	202 (37.0)	806 (36.9)
Noviembre 2023			206 (37.7)	824 (37.8)
Diciembre 2023			104 (19.0)	416 (19.1)
Enero 2024			23 (4.2)	92 (4.2)
Febrero 2024			6 (1.1)	24 (1.1)
Edad (días) Mediana (RIC)	140 (97, 190)		43 (27, 61)	

Casos y controles incluidos

Características	Catch-up		Al nacimiento	
	Casos	Controles	Casos	Controles
Administración de nirsevimab, Núm. (%)				
Según la recomendación	184 (45.3)	1,210 (74.6)	376 (68.9)	1,950 (89.4)
Más tarde de lo recomendado	21 (5.2)	149 (9.2)	23 (4.2)	89 (4.1)
No administrado	201 (49.5)	264 (16.3)	147 (26.9)	143 (6.6)

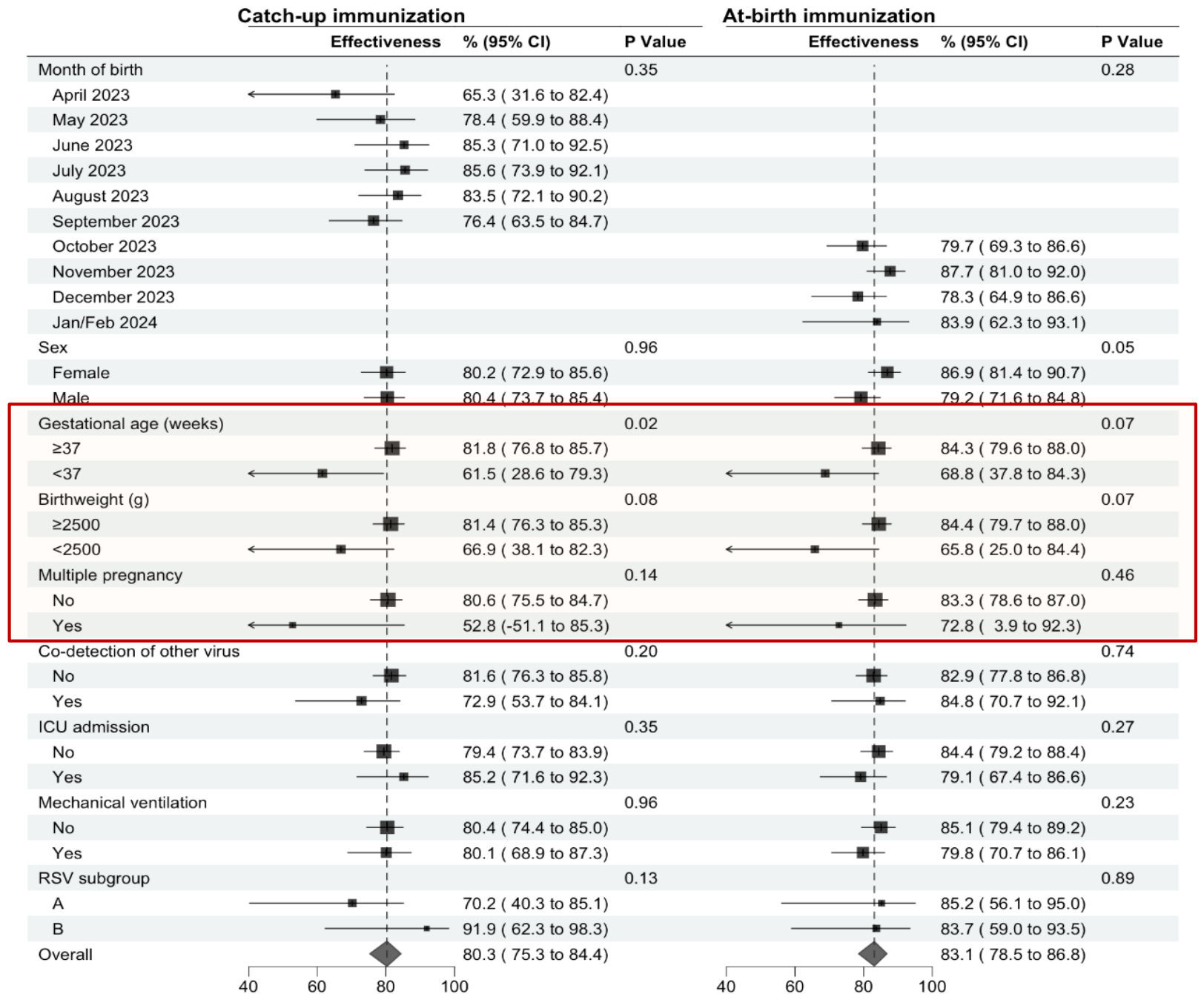
Características de los casos

	Catch-up	Al nacimiento
Características	Casos	Casos
UCI	59 (14.5)	125 (22.9)
Ventilación mecánica	115 (28.3)	181 (33.2)
Fallecimiento	1 (0.2)	1 (0.2)
Co-detección de otros virus	69 (17.0)	85 (15.6)
Tipo de VRS		
A	36 (73.5)	38 (56.7)
B	13 (26.5)	29 (43.3)
Desconocido	357	479

Efectividad estimada

	Núm. inmunizados/total		Efectividad (% , IC95%)
	Casos	Controles	
Catch-up			
Pragmático	204 / 403	1344 / 1606	87.5 (83.1 - 90.8)
Intención de tratar	213 / 431	1277 / 1681	71.0 (64.6 - 76.2)
Por protocolo	213 / 412	1277 / 1539	80.3 (75.3 - 84.4)
Al nacimiento			
Pragmático	399 / 546	2026 / 2151	85.5 (80.5 - 89.2)
Intención de tratar	387 / 557	1944 / 2157	78.0 (72.7 - 82.3)
Por protocolo	387 / 534	1944 / 2069	83.1 (78.5 - 86.8)

Análisis de subgrupos



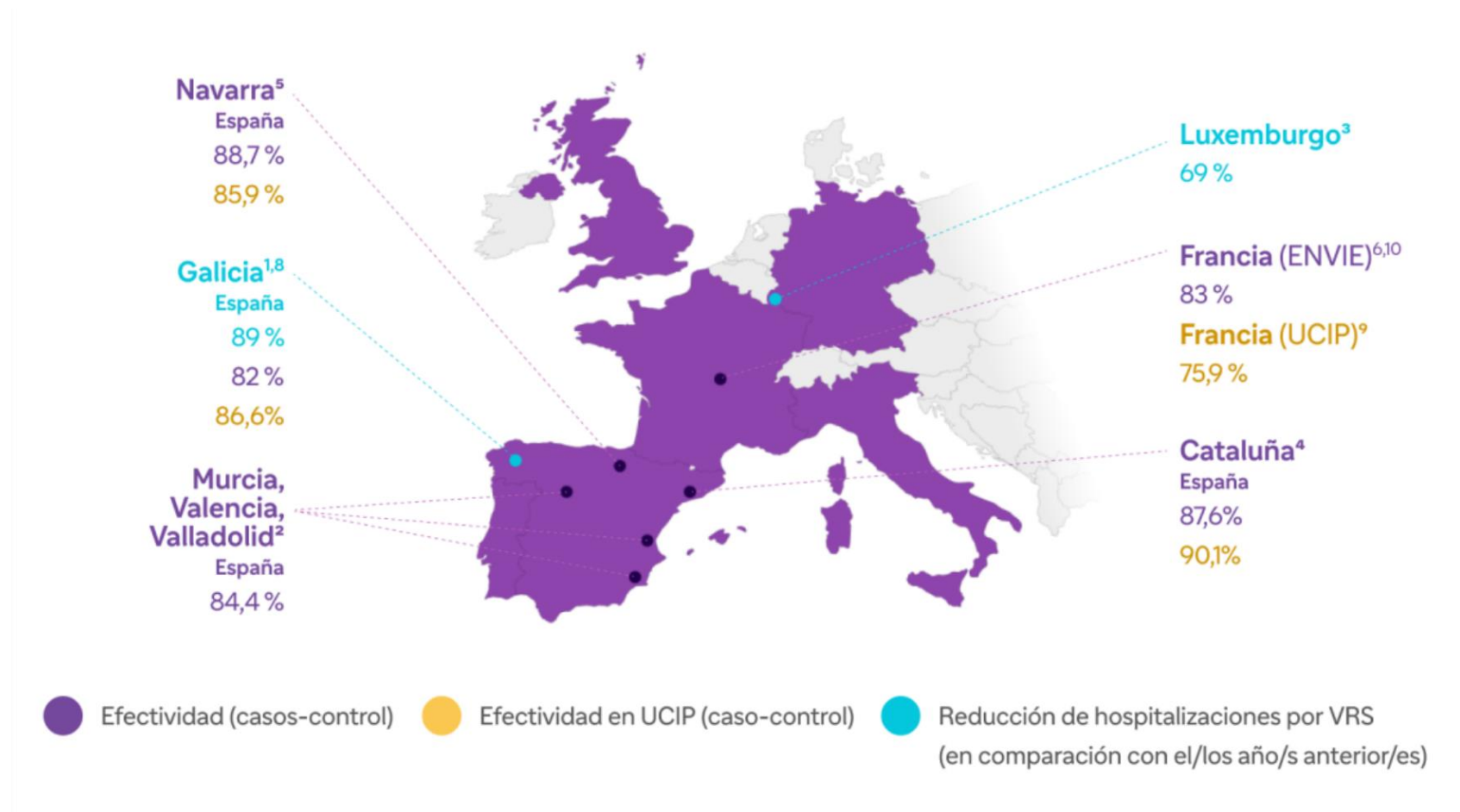
DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Limitaciones

- Posible confusión residual (siempre)
- Específicamente: lactancia materna, primogénito, variables relacionadas con el embarazo y variables socioeconómicas
- El diseño de casos y controles - análisis causal para minimizar sesgos del diseño y análisis
- No incluimos CCAA con inicio tardío de las campañas de vacunación (Islas Baleares, País Vasco, Extremadura y Melilla) – efectividad baja por el propio diseño de una intervención donde la campaña de inmunización se desarrolla al mismo tiempo que la onda epidémica

Comparación con otros estudios

- En el rango de la efectividad del nirsevimab en ensayos clínicos: 77% - 83%
- Estudios observacionales 70% – 90%



Conclusiones

- La administración de nirsevimab a nivel poblacional en bebés durante su primera temporada respiratoria ha sido **muy efectiva** en la prevención de la hospitalización por VRS, ingreso en UCI y ventilación mecánica
- La efectividad fue similar para los dos tipos de VRS A y B
- La efectividad fue similar en función del mes de nacimiento
- La efectividad fue algo menor pero todavía elevada (60-70%) en bebés prematuros, de bajo peso o nacidos de gestación múltiple
- Elevada efectividad + elevada cobertura = elevado impacto

Recomendaciones para futuras temporadas

- Muchos otros países incorporaron el nirsevimab en la temporada 2024 del hemisferio Sur y la 2024 – 2025 en el hemisferio Norte
- En España se han mantenido las recomendaciones para esta temporada y se ha incluido en el calendario sistemático de vacunas e inmunizaciones a partir de 2025 – 2026

<https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/comoTrabajamos/sincitial.htm>

Protocolo y artículo (en pre-print)



<https://repisalud.isciii.es/entities/publication/1f29ed63-3a7e-4e53-a7c0-e32e69318c92>

Nirsevimab Effectiveness Against Rsv Hospital Admission in Children Under 1 Year of Age: A Spanish Population-Based Case Control Study

28 Pages • Posted: 15 Aug 2024

[Olivier Nuñez](#)

Carlos III Institute of Health

[Carmen Olmedo](#)

Madrid Ministry of Health - Vaccines Division

[More...](#)



https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=4925473

Si quieres ir rápido, ve solo.
Si quieres llegar lejos,
ve acompañado.

Proverbio Africano



GRACIAS!

smonge@isciii.es

rpastor@isciii.es

Centro Nacional de Epidemiología - Instituto de Salud Carlos III