

VIÑETA DEL ENSAYO CLÍNICO:

MELODY: Asistencia médica con y sin Hospitalización asociada a Virus Respiratorio Sincitial en bebés sanos a los que se trata con una dosis de Nirsevimab frente a Placebo, durante 150 días de seguimiento.

Hammit LL, Dagan R, Yuan Y, on behalf of the MELODY Study Group. Nirsevimab for Prevention of VRS in Healthy Late-Preterm and Term Infants. N Engl J Med. 2022 Mar 3;386(9):837-846

Abreviaturas: **EA:** efecto/s adverso/s; **IC:** intervalo de confianza; **NNT:** número necesario a tratar para evitar el evento en un 1 paciente más que sin tratar; **RAR:** reducción absoluta del riesgo; **RR:** riesgo relativo (obtenido por incidencias acumuladas); **tSLEv:** tiempo medio de supervivencia libre del evento que se está midiendo; **PtSLEv:** prolongación del tiempo medio de supervivencia libre del evento que se está midiendo; **3tB:** los 3 tiempos biográficos; **3dNNT:** los 3 destinos del NNT; **PCR:** reacción en cadena de la polimerasa para copiar exponencialmente un/os determinado/s nucleótidos de un espécimen problema; **VRS:** virus respiratorio sincitial; **PCR+ a VRS:** número de copias de los nucleótidos de VRS superior al considerado crítico después de un determinado número de ciclos de reacción en cadena de la polimerasa.

NOTA: Todos los intervalos de confianza (IC) que mostramos entre paréntesis están calculados para un nivel de confianza del 95%, salvo que se indique expresamente otro. Así un RR 0,69 (0,59-0,81), quiere decir RR 0,69 (**IC 95%**, 0,59-0,81).

INTRODUCCIÓN: El virus respiratorio sincitial (VRS) se asocia con hospitalizaciones por infección del tracto respiratorio inferior en bebés. Si bien los bebés prematuros y con enfermedades pulmonares o cardíacas subyacentes tienen más riesgo de sufrir una enfermedad grave, la mayoría de las hospitalizaciones ocurren en bebés sanos nacidos a término.

El presente ensayo se ha diseñado e implementado para averiguar si Nirsevimab tiene un mejor balance de hospitalizaciones y efectos adversos que Placebo en estos bebés sanos.

OBJETIVO: En bebés sanos de 0 a 365 días de edad, nacidos a término o a partir de las 35 semanas de gestación, que entran en su primera estación de virus respiratorio sincitial (VRS), comparar el número que recibe “Asistencia médica [SIN o CON hospitalización] con PCR+ a VRS”, a los que se trata con una dosis de Nirsevimab frente a Placebo, durante 150 días de seguimiento.

MÉTODOS: Ensayo clínico controlado, aleatorizado (en proporción 2:1), doble-ciego, multicéntrico. Las variables de beneficios y daños añadidos se muestran en la **tablas nnt-1 y nnt-2**.

RESULTADOS: Para las variables de beneficios se evaluaron los 994 asignados a Nirsevimab y 496 asignados a Placebo durante 150 días. Para las variables de efectos adversos se evaluaron 987 vs 491 durante 360 días.

Los 4 factores clínicos (covariables) y 2 sociodemográficos que midieron los investigadores en el inicio (baseline) estaban equilibrados con este tamaño de muestra, tal como mostramos en el **suplemento 1**.

Dado que la clase de verdad¹ de cada resultado o evidencia y su grado de verosimilitud están condicionados a la validez² con la que se ha obtenido, nosotros hemos estimado la validez con la que los investigadores han obtenido sus resultados o evidencias, ayudándonos de un test basado en el sistema GRADE, modificado y adaptado por nosotros para ensayos clínicos del tipo que ahora estamos analizando (**suplemento 2**).

¹ Sánchez-Robles GA. PUNTO DE VISTA: De qué clases de evidencias o verdades hablamos cuando hablamos de “Medicina Basada en la Evidencia”. Web evalmed, 3-ago-2022. Disponible en: <http://evalmed.es/2022/08/03/pv-de-que-clases-de-evidencias-o-verdades-hablamos/>

² Sánchez-Robles GA. PUNTO DE VISTA: Qué significan “validez”, “calidad” o “certeza” de un resultado en el campo de la epidemiología clínica, desde las coordenadas de la Teoría del Cierre Categórica de las Ciencias. Web evalmed, 19-feb-2023. Disponible en: <http://evalmed.es/2023/02/19/pv-que-significa-validez-calidad-o-certeza-de-un-resultado/>

Variables de resultados en salud experienciales³

1º No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, durante 150 días de seguimiento, en la variable: **Hospitalización, con PCR+ a VRS**: 0,6% con Nirsevimab vs 1,6% con Placebo.

Estimamos una validez MODERADA de este resultado o evidencia.

2º Se encontraron diferencias estadísticamente significativas a favor de Nirsevimab en la incidencia de:

Asistencia médica SIN hospitalización, con PCR+ a VRS: Hubo un 0,6% de eventos en el grupo de Nirsevimab frente a un 3,4% en el grupo de Placebo; RR 0,18 (0,07-0,44); RAR 2,82% (0,8% a 4,28%); **NNT 35 (23 a 124) en 150 días (tabla nnt-1)**. Los 3 destinos de este NNT = 35 se distribuyeron así: **a)** 33 libres del evento en ambos grupos; **b)** 1 con el evento en ambos grupos; y **c)** 1 libre del evento en el grupo de Nirsevimab y con el evento en el grupo de Placebo.

Comparando las áreas bajo las curvas de la estimación puntual de una función de supervivencia al evento de riesgo, si la asumimos como función lineal en el tiempo, hallamos los 150 días distribuidos en los siguientes 3 tiempos biográficos (3tB): **a)** 145 días de *tiempo medio de Supervivencia Libre del Evento (tSLEv)* en ambos grupos; **b)** 3 días de *tiempo medio con el Evento, y por tanto sin éxito* en ambos grupos; y **c)** **2 días de Prolongación del tiempo medio de Supervivencia Libre del Evento (PtSLEv)** gracias a Nirsevimab (**tabla 3tB-1**).

Al distribuir estos 3 tiempos biográficos sobre los tres destinos del NNT = 35, encontramos que, de cada 35 bebés participantes: **a)** 33 no tendrán el evento durante los 150 días en ambos grupos; **b)** 1 tendrá el evento tras 60 días en ambos grupos; y **c)** 1 evitará el evento durante los 150 días en el grupo de Nirsevimab, mientras que ese 1 sufrirá el evento tras 76 días en el grupo de Placebo (**gráfico g-1.1**).

Estimamos una validez MODERADA de este resultado o evidencia.

Variables de resultados en salud NO experienciales

1º No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, durante 150 días de seguimiento, en la variable: **Hospitalización por todas las enfermedades respiratorias de cualquier causa**: 1,6% vs 2,8%.

Estimamos una validez MODERADA de este resultado o evidencia.

2º Se encontraron diferencias estadísticamente significativas a favor de Nirsevimab en la incidencia de:

Asistencia médica [SIN o CON hospitalización] con PCR+ a VRS: con un 1,2% frente a un 5% de eventos; RR 0,24 (0,12-0,47); RAR 3,83% (1,48% a 5,67%); **NNT 26 (18 a 67) en 150 días**. Aparte de que esta variable combinada es un concepto científico oscuro y confuso, y no experiencial, además es una *apariencia falaz de presencia (de beneficio)*, pues aparenta tener beneficio en la "Hospitalización, con PCR a VRS", a pesar de que no lo había mostrado como variable individual. Las variables individuales que componen esta variable compuesta explican y aclaran más separadas que yuxtapuestas, porque su yuxtaposición oscurece y confunde.

Estimamos una validez formal (matemática) MODERADA de este resultado o evidencia.

Efectos adversos (EA) informados por los investigadores

³ Sánchez-Robles GA. PUNTO DE VISTA: Las variables combinadas son conceptos oscuros y confusos, y no experienciales. Web evalmed.es, 21-may-2021. Disponible en: <http://evalmed.es/2021/05/21/pv-las-variables-combinadas-son-no-experienciales/>

Como se muestra en la **tabla nnt-2**, no se encontraron diferencias entre ambos grupos en: **a)** EA de Grado ≥ 3 : 3,6% vs 4,2%; **b)** EA que resultaron en muerte: 0,3% vs 0%; **c)** EA serious o grave: 6,7% vs 7,3%; **d)** EA serious que se consideran relacionados con los fármacos del ensayo: 0% vs 0%; **e)** EA de especial interés (hipersensibilidad, enfermedad por inmunocomplejos y trombocitopenia): 0,1% vs 0%; **f)** EA de cualquier tipo: 87% vs 87%; **g)** EA de cualquier tipo que se consideran relacionados con los fármacos del ensayo: 1% vs 1,4%; **h)** EA de cualquier tipo que ocurren ≤ 7 días tras la inyección: 13,3% vs 12,8%.

Estimamos una validez MODERADA de los resultados de estos Efectos Adversos.

Todos los datos de beneficios y efectos adversos pueden verse en detalle en las **tablas nnt** (con los NNT), **tablas 3tB** (con los 3 tiempos biográficos [3tB]) y los **gráficos g** (que distribuyen los 3 tiempos biográficos 3tB sobre los 3 destinos del NNT [3dNNT]).

Hoja de información al usuario (FACT BOX): Para ayuda a la toma de decisiones con usuarios mostramos los resultados de beneficios y efectos adversos en un Fact Box en nuestras tablas de resultados.

Tabla nnt-1: Bebés sanos de 0 a 365 días de edad, nacidos a término o a las 35 semanas de gestación, que entran en su primera estación de Virus Respiratorio Sincitial.

| ECA MELODY, media de seguimiento 150 días | Nirsevimab; n= 994 | Placebo; n= 496 | Medidas del efecto obtenidas por incidencias acumuladas | | | |
|---|-----------------------|-----------------------|---|--------------|--------------|----------|
| | Nº Eventos crudos (%) | Nº Eventos crudos (%) | RR (IC 95%) | RAR (IC 95%) | NNT (IC 95%) | Potencia |

Variables experienciales

| | | | | | | |
|--|--------------|----------------|------------------|------------------------|----------------|-----|
| Hospitalización, con PCR+ a Virus Respiratorio Sincitial | 6/994 (0,6%) | 8/496 (1,61%) | 0,37 (0,13-1,07) | 1,01% (-0,56% a 2,07%) | 99 (48 a -178) | 48% |
| Asistencia médica SIN hospitalización, con PCR+ a Virus Respiratorio Sincitial | 6/994 (0,6%) | 17/496 (3,43%) | 0,18 (0,07-0,44) | 2,82% (0,8% a 4,28%) | 35 (23 a 124) | 99% |

Variables NO experienciales

| | | | | | | |
|---|----------------|----------------|------------------|------------------------|----------------|-----|
| Asistencia médica [SIN o CON hospitalización] con PCR+ a Virus Respiratorio Sincitial | 12/994 (1,21%) | 25/496 (5,04%) | 0,24 (0,12-0,47) | 3,83% (1,48% a 5,67%) | 26 (18 a 67) | 99% |
| Hospitalización por todas las enfermedades respiratorias de cualquier causa | 16/987 (1,62%) | 14/491 (2,85%) | 0,57 (0,28-1,16) | 1,23% (-0,75% a 2,75%) | 81 (36 a -134) | 35% |
| Hospitalización por todas las enfermedades respiratorias de causa distinta a PCR+ por VRS | 10/994 (1,01%) | 6/496 (1,21%) | 0,83 (0,3-2,28) | 0,2% (-1,27% a 1,27%) | 491 (79 a -79) | 5% |

| Hoja información al usuario (FACT BOX) | |
|---|---------|
| Nº de pacientes con evento en 150 días por cada 100 tratados con: | |
| Nirsevimab | Placebo |

| Tabla 3tB-1: Los 3 tiempos biográficos de cada variable, asumiendo que la incidencia asciende linealmente a lo largo del tiempo. | | | |
|--|---|---|---------------------------------------|
| tiempo medio de Supervivencia Libre de Evento (tSLEv) sin la intervención | Prolongación del tiempo medio de Supervivencia Libre de Evento (PtSLEv) por la intervención | Resto de tiempo medio sin éxito durante todo el tiempo de seguimiento | Total del tiempo medio de seguimiento |

| | |
|---|---|
| 1 | 2 |
| 1 | 3 |

| | | | | |
|-----|-----|-----|-----|------|
| 148 | 0,8 | 1,2 | 150 | días |
| 145 | 2,1 | 2,6 | 150 | días |

| | |
|---|---|
| 1 | 5 |
|---|---|

| | | | | |
|-----|---|---|-----|------|
| 143 | 3 | 4 | 150 | días |
|-----|---|---|-----|------|

| | |
|---|---|
| 2 | 3 |
| 1 | 1 |

| | | | | |
|-----|---|---|-----|------|
| 147 | 1 | 2 | 150 | días |
| 149 | 0 | 1 | 150 | días |

Abreviaturas: IC: intervalo de confianza; NNT: número necesario a tratar para proteger a 1 paciente más que sin tratar; RAR: reducción absoluta del riesgo; RR: riesgo relativo (obtenido por incidencias acumuladas); PCR: reacción en cadena de la polimerasa para copiar exponencialmente un/os determinado/s nucleótidos de un espécimen problema; VRS: virus respiratorio sincitial; PCR+ a VRS: número de copias de los nucleótidos de VRS superior al considerado crítico después de un determinado número de ciclos de reacción en cadena de la polimerasa.

Gráfico g-1.1: Distribución de "Los 3 tiempos biográficos (3tB)" sobre "Los 3 destinos del NNT (3dNNT)" en "Asistencia médica sin hospitalización, con PCR+ a Virus Respiratorio Sincitial", durante 150 días.



Gráfico g-1.2: Distribución de "Los 3 tiempos biográficos (3tB)" sobre "Los 3 destinos del NNT (3dNNT)" en "Asistencia médica SIN o CON hospitalización, con PCR+ a Virus Respiratorio Sincitial", durante 150 días.

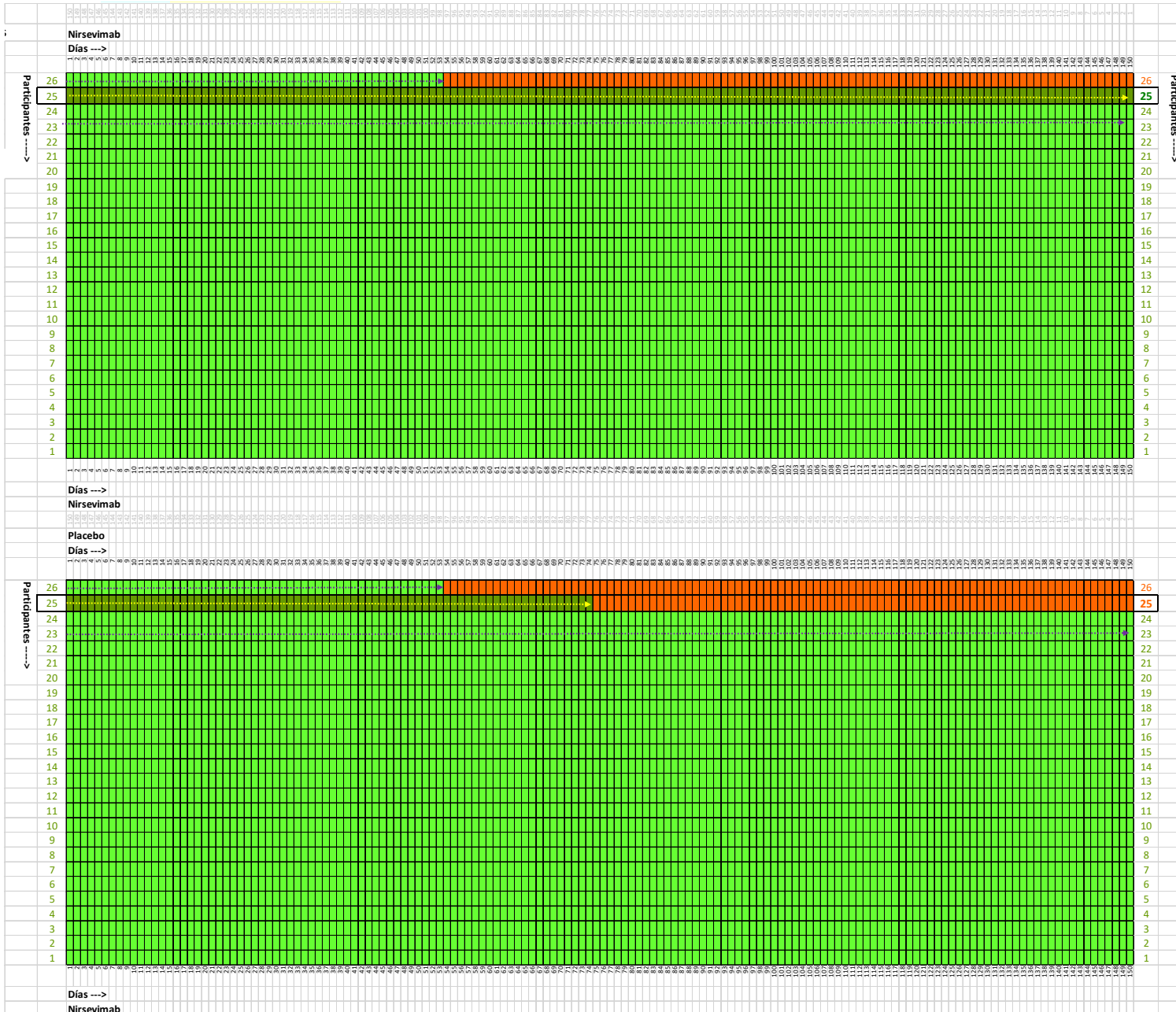


Tabla nnt-2: EFECTOS ADVERSOS ACUMULADOS MÁS RELEVANTES INFORMADOS POR LOS INVESTIGADORES

| ECA MELODY, hasta 360 días después de la inyección | Nirsevimab; n= 987 | Placebo; n= 491 | Medidas del efecto obtenidas por incidencias acumuladas | | | |
|--|-----------------------|-----------------------|---|-------------------------|--------------------------|----------|
| | Nº Eventos crudos (%) | Nº Eventos crudos (%) | RR (IC 95%) | RAR (IC 95%) | NNT (IC 95%) en 24 meses | Potencia |
| EA de cualquier tipo | 863/987 (87,44%) | 426/491 (86,76%) | 1,01 (0,97-1,05) | -0,67% (-4,18% a 3,13%) | -148 (32 a -24) | 5,55% |
| <i>que se consideran relacionados con los fármacos del ensayo</i> | 10/987 (1,01%) | 7/491 (1,43%) | 0,71 (0,27-1,86) | 0,41% (-1,15% a 1,53%) | 242 (65 a -87) | 10,39% |
| <i>que ocurren ≤ 1 día tras la inyección</i> | 18/987 (1,82%) | 3/491 (0,61%) | 2,98 (0,88-10,08) | -1,21% (-2,56% a -0,1%) | -82 (-1033 a -39) | 45,84% |
| <i>que ocurren ≤ 3 días tras la inyección</i> | 56/987 (5,67%) | 23/491 (4,68%) | 1,21 (0,75-1,94) | -0,99% (-3,57% a 1,25%) | -101 (80 a -28) | 12,23% |
| <i>que ocurren ≤ 7 días tras la inyección</i> | 132/987 (13,37%) | 63/491 (12,83%) | 1,04 (0,79-1,38) | -0,54% (-4,35% a 2,96%) | -184 (34 a -23) | 4,75% |
| EA de Grado ≥ 3 (en severidad) (*) | 36/987 (3,65%) | 21/491 (4,28%) | 0,85 (0,5-1,44) | 0,63% (-1,76% a 2,63%) | 159 (38 a -57) | 8,57% |
| EA que resultaron en muerte (Grado 5) | 3/987 (0,3%) | 0/491 (0%) | ----- | -0,3% (-1,11% a 0,28%) | -329 (355 a -90) | 23,05% |
| EA serious (grave) (**) | 67/987 (6,79%) | 36/491 (7,33%) | 0,93 (0,63-1,37) | 0,54% (-2,46% a 3,19%) | 184 (31 a -41) | 5,78% |
| <i>EA serious que se consideran relacionados con los fármacos del ensayo</i> | 0/987 (0%) | 0/491 (0%) | ----- | 0% (-0,78% a 0,39%) | ----- | ----- |
| EA de especial interés (hipersensibilidad, enfermedad por inmunocomplejos y trombocitopenia) | 1/987 (0,1%) | 0/491 (0%) | ----- | -0,1% (-0,88% a 0,37%) | -987 (271 a -113) | 10,48% |
| EA relacionados con Covid-19 | 7/987 (0,71%) | 7/491 (1,43%) | 0,5 (0,18-1,41) | 0,72% (-0,82% a 1,76%) | 140 (57 a -123) | 26,74% |
| <i>con Covid-19 "confirmado"</i> | 6/987 (0,61%) | 6/491 (1,22%) | 0,5 (0,16-1,53) | 0,61% (-0,84% a 1,59%) | 163 (63 a -119) | 23,55% |
| <i>que se sospecha que están relacionados con Covid-19</i> | 1/987 (0,1%) | 1/491 (0,2%) | 0,5 (0,03-7,94) | 0,1% (-0,84% a 0,6%) | 977 (166 a -119) | 7,27% |

Hoja información al usuario (FACT BOX)

Nº de pacientes con evento en 360 días tras la inyección por cada 100 tratados con:

| Nirsevimab | Placebo |
|------------|------------|
| 87 | 87 |
| 1 | 1 |
| 1,8 | 0,6 |
| 5 | 5 |
| 13 | 13 |
| 3,6 | 4,2 |
| 0,3 | 0 |
| 7 | 7 |
| 0 | 0 |
| 0,1 | 0 |
| 0,7 | 1,4 |
| 0,6 | 1,2 |
| 0,1 | 0,2 |

(*) **Grado 1:** Leve; asintomáticos o síntomas leves; solamente observaciones clínicas o diagnósticas; intervención no indicada. **Grado 2:** Moderado; intervención mínima, local o no invasiva indicada; limitación apropiada para la edad de las actividades de la vida diaria (AVD) instrumentales (preparar comidas, comprar comestibles o ropa, usar el teléfono, administrar dinero, etc.). **Grado 3:** Grave o médicamente significativo, pero no inmediatamente amenazante de la vida; hospitalización o prolongación de la hospitalización indicada; limitación o incapacidad para las actividades de la vida diaria (AVD) de autocuidado (bañarse, vestirse y desvestirse, alimentarse, usar el baño, tomar medicamentos y no postrarse en cama. **Grado 4:** Consecuencias amenazantes de la vida; intervención urgente indicada. **Grado 5:** Muerte relacionada con algún efecto adverso.

(**) La FDA define un evento adverso grave (serious adverse event, SAE) cuando el resultado del paciente es uno de los siguientes: 1) Mortalidad; 2) Amenaza de la vida; 3) Hospitalización (inicial o prolongada); 4) Discapacidad o cambios significativos, persistentes o permanentes, deterioro, daño o interrupción en la función o en la estructura del cuerpo del paciente, actividades físicas o calidad de vida; 5) Anomalía congénita; o 6) Requiere intervención para prevenir un empeoramiento o daño permanentes.

Abreviaturas: EA: efectos adversos; IC 95%: intervalo de confianza al 95%; NNT: número necesario a tratar con la intervención para evitar 1 evento más que con el control; RAR: reducción absoluta del riesgo; RR: riesgo relativo.