

Ministerio de Salud Pública

Montevideo, **25 SEP. 2025**

**SR. PRESIDENTE DE LA
CÁMARA DE REPRESENTANTES
SEBASTIÁN VALDOMIR**

De mi mayor consideración:

Tengo el agrado de dirigirme a usted con relación al pedido de informe efectuado a solicitud de la Sra. Representante Nacional Nicolle Salle, según Oficio N° 1796, de 08 de julio de 2025.

En tal sentido, se adjunta respuesta elaborada por la Unidad de Información, dependiente de la Dirección General de la Salud, de esta Secretaría de Estado.

Saluda a usted atentamente.

Oficio N° **1150**

Ref. N° 001-3-4953-2025

AS

CÁMARA DE REPRESENTANTES	
DEPARTAMENTO ENTRADA Y TRÁMITE	
RECIBIDO	
FECHA 28/9/25	CARPETA N° 704/25
HORA 16:49	ASUNTO N° 2707
FUNCIONARIO 98	



Prof. Dr. Leonel Briozzo
MINISTRO DE SALUD PÚBLICA (I)

Pedido de Informe - Representante Nacional Nicolle Salle

Montevideo, 16 de setiembre

Se otorgan las respuestas de acuerdo con el formato de preguntas realizado por la Sra. Representante.

Identificación de registro de estudio

Pregunta a)

Indicar el número de expediente otorgado por el MSP vinculado a la aprobación y seguimiento del estudio clínico sobre vacuna ABRYSV0 durante el embarazo, en el marco del protocolo identificado por la Agencia Europea de Medicamentos STUDY 1000000224/C3671068.

Respuesta a)

En los registros del Ministerio de Salud Pública figura la referencia Expediente 12/001/3/8338/2024, correspondiente al análisis del protocolo de estudio observacional titulado "Efectividad e Impacto en el mundo real de la vacunación con ABRYSV0® durante el embarazo para prevenir la enfermedad por VSR en infantes".

Pregunta b)

Informar si dicho estudio fue evaluado y aprobado por la CNEI.

Respuesta b):

El estudio fue recibido y analizado por la Comisión Nacional de Ética en Investigación (CNEI), la cual en fecha 7 de febrero de 2025 elevó las actuaciones a DIGESA. La CNEI señaló que no contaba con la enmienda que contemplara la inclusión de Uruguay en el protocolo, motivo por el cual solicitó la remisión de esta para poder emitir dictamen.

A la fecha, no se ha recibido la información solicitada, por lo cual la CNEI no ha emitido dictamen definitivo de aprobación.

Pregunta c)

Especificar cuál es la institución, entidad u organismo local que actúa como contraparte operativa del estudio en Uruguay.

Respuesta c):

De acuerdo con la documentación analizada, el protocolo presentado no incluye institución o contraparte operativa designada en Uruguay, razón por la cual no existe constancia de entidad local asociada al desarrollo operativo del mismo en territorio nacional.

Características del estudio clínico

Pregunta a)

Indicar en qué fase del estudio de investigación corresponde el estudio actualmente en Uruguay.

Respuesta a)

El protocolo referido corresponde a un estudio observacional no intervencional de carácter retrospectivo. En consecuencia, no se trata de un ensayo clínico por fases (fase I, II, III, IV), sino de un estudio de recolección y análisis de datos secundarios. En el caso de Uruguay, no se encuentra en fase de implementación activa, dado que la inclusión nacional está pendiente de la enmienda solicitada por la CNEI.

Pregunta b)

Aclarar si incluyó grupo control con placebo o se basa en diseño retrospectivo.

Respuesta b):

El estudio no incluye grupo control con placebo, dado que no es un ensayo clínico intervencional. Se basa en diseños retrospectivos observacionales, incluyendo:

un estudio de casos y controles test negativo (CCTN),

un estudio descriptivo de cohortes retrospectivo, y

un estudio ecológico antes-después.

Pregunta c)

Indicar con precisión el objetivo principal del estudio, tipo de diseño, fuente de datos y período de implementación en Uruguay.

Respuesta c):

Objetivo principal: Estimar la efectividad de la vacunación materna con ABRYSCO para prevenir hospitalizaciones por infecciones respiratorias agudas bajas (IRAB) asociadas a virus sincicial respiratorio (VSR) en infantes desde el nacimiento hasta los 6 meses de edad.

Tipo de diseño: Estudio observacional no intervencional con tres enfoques metodológicos: casos y controles test negativo, cohortes retrospectivas y análisis ecológico antes-después.

Fuente de datos: Registros clínicos hospitalarios, bases de vigilancia epidemiológica (SNVS 2.0) y registros nacionales de vacunación (NOMIVAC).

Período de implementación en Uruguay: A la fecha, el estudio no cuenta con implementación efectiva en el país, al encontrarse pendiente la presentación de la enmienda que incorpore formalmente a Uruguay en el protocolo.

Consentimiento informado y garantías

Pregunta a)

Confirmar si se ha recabado el consentimiento informado a las personas incluidas en el estudio.

Respuesta a):

El estudio corresponde a un diseño observacional retrospectivo basado en registros clínicos y de vacunación, sin enrolamiento activo de participantes ni contacto directo con los mismos. Por lo tanto, no se recaba consentimiento informado individual, dado que no se incluyen datos primarios fuera de los estándares de atención y se contempla la excepción prevista en el marco ético para estudios de datos secundarios.

Pregunta b)

Indicar si el estudio cuenta con cobertura de seguros. Aportar información sobre el cumplimiento del artículo 25 del Decreto 158/019 en relación a criterios de relevancia nacional, inclusión de sujetos vulnerables y protección de confidencialidad y derechos particulares.

Respuesta b):

Al tratarse de un estudio observacional no intervencional, basado en registros ya existentes, no corresponde cobertura de seguros vinculada a la participación de sujetos, dado que no hay exposición a procedimientos adicionales ni a intervenciones sobre personas.

Respecto al artículo 25 del Decreto 158/019, el estudio presenta relevancia sanitaria al abordar la prevención de infecciones respiratorias por VSR, consideradas de interés en salud pública.

En cuanto a la inclusión de sujetos vulnerables, se enfatiza que la fuente de datos corresponde a registros asistenciales y epidemiológicos, y que se garantiza la confidencialidad y protección de los derechos individuales, conforme a la normativa vigente en materia de investigación y protección de datos personales.

Supervisión y fiscalización

Pregunta a)

¿Se prevé realizar inspecciones?

Respuesta a):

En el marco regulatorio vigente, las autoridades sanitarias competentes mantienen la potestad de realizar inspecciones de control a efectos de verificar el cumplimiento de las normativas aplicables en materia de investigación en salud. No obstante, dado que la inclusión de Uruguay en el protocolo aún no ha sido formalizada, no se han previsto inspecciones específicas hasta el momento.

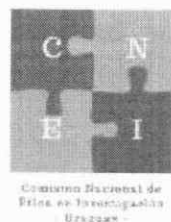
Pregunta b)

Confirmar si la información generada por este estudio será de acceso público o compartida por las autoridades sanitarias nacionales para las recomendaciones de políticas públicas.

Respuesta b):

De acuerdo con el protocolo, se prevé la elaboración de informes técnicos y manuscritos científicos, cuyos resultados estarán disponibles para las autoridades sanitarias de los países participantes, a efectos de respaldar recomendaciones en políticas públicas de vacunación.

La difusión pública de la información se realizará a través de publicaciones científicas y de los mecanismos habituales de comunicación de resultados por parte de la autoridad sanitaria nacional.



Montevideo, 7 de Febrero de 2025.-

Sra. Directora de la DIGESA

Dra. Adriana Alfonso

La Comisión Nacional de Ética en Investigación (CNEI), ha analizado el Protocolo del Estudio Observacional (NI), Versión 2.0: “Efectividad e Impacto en el mundo real de la vacunación con ABRYSSVO® durante el embarazo para prevenir la enfermedad por VSR en infantes.”

Referencia: 12/001/3/8338/2024 cuyos autores son: Gonzalo Pérez

Marc, MD, MScPhD, Departamento Materno-Infantil del Hospital Militar

Central, Buenos Aires; Analía Rearte, MScHub de Innovaciones Políticas de

Salud y Equidad, Universidad de San Martín; y Deshayne Fell, MSc, PhD

Shauna Mankiewicz, MPH; Jessica Atwell, MPH, PhD; Rong Fan, PhD del Laboratorio

Pfizer Inc.

La CNEI no cuenta con la enmienda que contempla la inclusión de Uruguay en el protocolo, por lo cual solicitamos nos la hagan llegar, para emitir el dictamen correspondiente.

Hacemos propicia la oportunidad para saludarle cordialmente



Dra. Graciela Zuníni

p/CNEI

ABRYSVO
C3671068 PROTOCOLO DE ESTUDIO OBSERVACIONAL
Versión 2.0_Final, 17 de julio de 2024



PROTOCOLO DE ESTUDIO OBSERVACIONAL (NI)

Información del estudio

Título	Efectividad e Impacto en el mundo real de la vacunación con ABRYSVO® durante el embarazo para prevenir la enfermedad por VSR en infantes.
Identificador de protocolo alternativo	BERNI (Efectividad e impacto en el mundo real de la vacunación con ABRYSVO® durante el embarazo para prevenir la enfermedad por VSR en infantes)
Número de protocolo	C3671068
Identificador de la versión del protocolo	2.0
Fecha	17 de julio de 2024
Número de registro del Estudio postautorización (PAS) de la UE	EUPAS1000000224
Medicamento	ABRYSVO
Pregunta y objetivos de la investigación	El objetivo primario es estimar la efectividad de la vacunación con ABRYSVO durante el embarazo para prevenir las internaciones debido a infecciones respiratorias agudas bajas (IRAB) asociadas a Virus Sincicial Respiratorio (VSR) en infantes desde el nacimiento hasta los 6 meses de edad, usando un diseño de estudio de casos y controles con test negativo (CCTN). La población del estudio incluirá a todos los infantes que hayan sido hospitalizados por IRAB, a quienes se le haya realizado la prueba del VSR y que hayan nacido de una persona elegible para la vacunación con ABRYSVO

PFIZER CONFIDENCIAL

CT24-WI-GL02-RF02 6.0 Plantilla de protocolo de estudio no intervencionista para un estudio de recopilación de datos secundarios

Página 1 de 67

	durante el embarazo, teniendo en cuenta el momento del nacimiento en relación con el programa de vacunación estacional con ABRYSVO en Argentina. En la sección 8 “Preguntas y objetivos de la investigación” se esbozan los objetivos primarios, secundarios y exploratorios del estudio CCTN. El estudio CCTN se complementará con un estudio descriptivo de cohortes retrospectivo que incluirá a los infantes clasificados como casos en el estudio CCTN (infantes hospitalizados con IRAB positivos para VSR), con el objetivo de evaluar la evolución clínica de los participantes y el uso de los recursos sanitarios. En la sección 8 “Preguntas y objetivos de la investigación” se esbozan los objetivos exploratorios y los criterios de valoración de este estudio descriptivo de cohortes. El estudio retrospectivo ecológico antes-después evaluará el impacto de la implementación del programa de vacunación universal en el embarazo con ABRYSVO en la internación por enfermedad respiratoria por VSR y por todas las causas. En la sección 8 “Preguntas y objetivos de la investigación” se destacan los objetivos exploratorios y los puntos finales de este estudio ecológico.
Países de estudio	Argentina
Autores	Gonzalo Pérez Marc, MD, MSc, PhD Director General i-TRIALS gperezmarc@i-trials.com Teléfono móvil: +5491155673626 Analía Rearte, MD, MSc Equipo científico Hub de Innovación en Políticas de Salud y Equidad, Universidad de San Martín analiarearte@mdp.edu.ar Teléfono móvil: +5492236036657 Lucila Di Nunzio, MD Equipo médico

ABRYSVO
C3671068 PROTOCOLO DE ESTUDIO OBSERVACIONAL
Versión 2.0_Final, 17 de julio de 2024

	i-TRIALS ldinunzio@i-trials.com Teléfono móvil: +5491156619799 Santiago Olszevicki, Biochem Bioestadista Hub de Innovación en Políticas de Salud y Equidad, Universidad de San Martín solszevicki@unsam.edu.ar Teléfono móvil: +5491133973252 Virginia Braem, BioEng Equipo SMO i-TRIALS vbraem@i-trials.com Teléfono móvil: +5491165689052 Ramiro Rearte, DMV Biostatistician Hub de Innovación en Políticas de Salud y Equidad, Universidad de San Martín rrearte@fcv.unlp.edu.ar Teléfono móvil: +5492213034091 Gabriela Vecchio, MD Equipo SMO i-TRIALS gvecchio@i-trials.com Teléfono móvil: + 5491154609139 Analía Ureña, MD Equipo científico Hub de Innovación en Políticas de Salud y Equidad, Universidad de San Martín uruenaanalía@gmail.com Teléfono móvil: + 5491167676252 Romina Zadoff, MD Equipo médico i-TRIALS rzadoff@i-trials.com Teléfono móvil: +5491159639219 Alejandra Bianchi, SC
--	---

PFIZER CONFIDENCIAL

CT24-WI-GL02-RF02 6.0 Plantilla de protocolo de estudio no intervencionista para un estudio de recopilación de
datos secundarios
Página 3 de 67

ABRYSVO
C3671068 PROTOCOLO DE ESTUDIO OBSERVACIONAL
Versión 2.0_Final, 17 de julio de 2024

	Equipo administrativo i-TRIALS abianchi@i-trials.com Teléfono móvil: + 5491136111026 Romina Libster, MD, MSc Equipo SMO i-TRIALS rlibster@i-trials.com Teléfono móvil: + 5491164005685 Carla Vizzotti, MD Equipo científico Hub de Innovación en Políticas de Salud y Equidad, Universidad de San Martín cvizzotti@gmail.com Teléfono móvil: +5491144031864 Deshayne Fell, MSc, PhD Directora Senior, Asuntos Científicos, Vacunas maternas contra el VSR Vacunas y antivirales respiratorios mundiales Deshayne.Fell@pfizer.com Teléfono móvil: +1 343 550 1400 Shauna Mankiewicz, MPH Directora, Científica Clínica Jefa de Asuntos Médicos Plataforma RWE, Vacunas Pfizer Shauna.Mankiewicz@pfizer.com Teléfono móvil: +1 410 507 3833 Jessica Atwell, MPH, PhD Directora Senior, Jefa de Asuntos Científicos Globales, Vacunas Maternas y Pediátricas contra el VSR Vacunas y antivirales respiratorios mundiales Jessica.Atwell@pfizer.com Teléfono móvil: +1 928 707 9010
Este documento contiene información confidencial perteneciente a Pfizer. Excepto que se acuerde lo contrario por escrito, si acepta o revisa este documento, usted se compromete a mantener la confidencialidad de esta información y a no copiar ni divulgar a terceros (salvo cuando lo exija la legislación aplicable) ni a utilizarla con fines no autorizados. En caso de incumplimiento real o presunto de esta obligación, deberá notificarse inmediatamente a Pfizer.	

PFIZER CONFIDENCIAL

1. ÍNDICE

1. ÍNDICE 5

2. LISTA DE ABREVIATURAS 8

3. PARTES RESPONSABLES..... 11

4. RESUMEN..... 12

5. ENMIENDAS Y ACTUALIZACIONES 18

6. HITOS 22

7. JUSTIFICACIÓN Y ANTECEDENTES 23

8. PREGUNTA Y OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN 27

9. MÉTODOS DE INVESTIGACIÓN 33

 9.1. Diseño del estudio 33

 9.1.1. Estudio retrospectivo de casos y controles test negativo (CCTN) 33

 9.1.2. Estudio descriptivo retrospectivo de cohortes 34

 9.1.3. Estudio ecológico retrospectivo antes-después 35

 9.2. Ámbito de estudio 35

 9.2.1. Criterios de inclusión..... 36

 9.2.1.1. Estudio de casos y controles test negativo (CCTN)..... 36

 9.2.1.2. Estudio descriptivo de cohortes..... 36

 9.2.1.3. Estudio ecológico antes y después 36

 9.2.2. Criterios de exclusión 37

 9.2.2.1. Estudio de casos y controles test negativo (CCTN)..... 37

 9.2.2.2. Estudio descriptivo de cohorte 37

 9.2.2.3. Estudio ecológico antes- después 37

 9.3. Variables 37

 9.3.1. Estudio de casos y controles test negativo (CCTN) 37

 9.3.1.1 Outcomes del estudio CCTN..... 37

 9.3.1.2. Estudio CCTN Exposición 39

 9.3.1.3. Covariables del estudio CCTN 40

 9.3.2. Estudio descriptivo de cohortes 41

 9.3.2.1. Resultados del estudio de cohortes..... 41

9.3.2.2.	Estudio de cohortes Exposición	41
9.3.2.3.	Covariables del estudio de cohortes	41
9.3.3.	Antes y después ecológico.....	42
9.3.3.1.	Resultados del estudio ecológico	42
9.3.3.2.	Estudio ecológico Exposición	44
9.3.3.3.	Covariables del estudio ecológico	44
9.4.	Fuentes de datos	44
9.5.	Tamaño del estudio	46
9.6.	Gestión de datos	47
9.6.1.	Formularios de informe de casos/herramientas de recolección de datos/registro electrónico de datos	48
9.6.2.	Conservación de registros.....	48
9.7.	Análisis de datos	49
9.7.1.	Análisis del estudio CCTN	49
9.7.1.1.	Análisis descriptivos del estudio CCTN	49
9.7.1.2.	VE cruda (sin ajustar) del estudio de CCTN	49
9.7.1.3.	EV ajustada del estudio del CCTN	49
9.7.2.	Análisis descriptivos del estudio de cohortes	50
9.7.3.	Análisis ecológicos del estudio antes- después	51
9.7.3.1.	Análisis descriptivos ecológicos	51
9.7.3.2.	Análisis de series temporales interrumpidas controladas (STIC) del estudio ecológico	53
9.7.3.3.	Análisis de diferencias en diferencias (Difference-in- Difference, DiD) del estudio ecológico	53
9.8.	Control de calidad	55
9.8.1.	Comprobaciones de la calidad de los datos	55
9.8.2.	Confidencialidad de los datos.....	55
9.9.	Fortalezas y limitaciones de la metodología	55
9.9.1.	Fortalezas	55
9.9.1.1.	Fortalezas del estudio CCTN	55
9.9.1.2.	Fortalezas del estudio de cohorte	56
9.9.1.3.	Fortalezas del estudio ecológico.....	56

PFIZER CONFIDENCIAL

CT24-WI-GL02-RF02 6.0 *Plantilla de protocolo de estudio no intervencionista para un estudio de recopilación de
datos secundarios*

Página 6 de 67

9.9.2.	Limitaciones	56
9.9.2.1.	Limitaciones del estudio CCTN	56
9.9.2.2.	Limitaciones del estudio de cohortes	57
9.9.2.3.	Limitaciones del estudio ecológico	57
9.10.	Otros aspectos	58
10.	PROTECCIÓN DE LOS PARTICIPANTES HUMANOS	58
10.1.	Información para los participantes	58
10.2.	Consentimiento del participante	58
10.3.	Comité de revisión institucional (CRI)/Comité de ética (CE)	59
10.4.	Conducta ética del estudio	59
11.	GESTIÓN Y NOTIFICACIÓN DE EVENTOS ADVERSOS/REACCIONES ADVERSAS	60
11.1.	Análisis de datos estructurados	60
11.2.	Revisión humana del análisis de datos no estructurados	60
12.	PLANES PARA DIFUNDIR Y COMUNICAR LOS RESULTADOS DEL ESTUDIO	62
13.	REFERENCIAS	63
14.	LISTA DE TABLAS	65
15.	LISTA DE FIGURAS	66
	ANEXO 1. LISTA DE DOCUMENTOS INDEPENDIENTES	67
	ANEXO 2. LISTA DE COMPROBACIÓN ENCEPP PARA PROTOCOLOS DE ESTUDIO	67
	ANEXO 3. INFORMACIÓN ADICIONAL	67

ABRYSVO
C3671068 PROTOCOLO DE ESTUDIO OBSERVACIONAL
Versión 2.0_Final, 17 de julio de 2024

2. LISTA DE ABREVIATURAS

Abreviatura	Definición
EA	Evento adverso
MEA	Monitoreo de evento adverso
ORa	Odds Ratio ajustado
RPM	Respiraciones por minuto
IC	Intervalo de confianza
CIOMS	Guías Éticas internacionales del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas
STIC	Series temporales interrumpidas controladas
COVID-19	Enfermedad por coronavirus de 2019
CRF	Formulario de reporte de casos
CSA	Acuerdo de estudio clínico
DiD	Diferencia en la diferencia
dTap	Vacuna contra la difteria, el tétanos y la tos ferina acelular
CE	Comité de Ética
GCP	Buenas prácticas clínicas
HMPV	Metapneumovirus humano
CIE-10-CM	Clasificación Internacional de Enfermedades, Décima Revisión, Modificación Clínica
ICMJE	Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas
UCI	Unidad de Cuidados Intensivos

PFIZER CONFIDENCIAL

CT24-WI-GL02-RF02 6.0 *Plantilla de protocolo de estudio no intervencionista para un estudio de recopilación de datos secundarios*

Página 8 de 67

ABRYSVO
C3671068 PROTOCOLO DE ESTUDIO OBSERVACIONAL
Versión 2.0_Final, 17 de julio de 2024

Abreviatura	Definición
ICH	Conferencia Internacional para la Armonización
IFI	Inmunofluorescencia indirecta
IRB	Comité de Ética institucional
IRAB	Infección respiratoria aguda baja
MdS	Ministerio de Salud
NI	No intervencionista
UCIN	Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales
NIS	Estudio no intervencional
NOMIVAC	Registro Federal de Vacunación Nominalizado
OR	Odds Ratio
PASS	Estudio de seguridad posterior a la aprobación
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
PHI	Información médica protegida
UCIP	Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos
PVP	Plan de farmacovigilancia
VSR	Virus sincicial respiratorio
VSR preF	Vacuna basada en la proteína prefusión F del VSR
PAE	Plan de análisis estadístico
IRAG	Infección respiratoria aguda grave
SD	Desviación estándar

PFIZER CONFIDENCIAL

CT24-WI-GL02-RF02 6.0 *Plantilla de protocolo de estudio no intervencionista para un estudio de recopilación de datos secundarios*

Página 9 de 67

ABRYSVO
C3671068 PROTOCOLO DE ESTUDIO OBSERVACIONAL
Versión 2.0_Final, 17 de julio de 2024

Abreviatura	Definición
SNVS 2.0	Sistema nacional de vigilancia
SOC	Estándar de cuidado
SpO2	Saturación de oxígeno
TLF	Tablas, listados y figuras
CCTN	Casos y controles test negativo
ITU	Infección del tracto urinario
EV	Efectividad de la vacuna
OMS	Organización Mundial de la Salud
YRR	Sus responsabilidades de información

PFIZER CONFIDENCIAL

CT24-WI-GL02-RF02 6.0 *Plantilla de protocolo de estudio no intervencionista para un estudio de recopilación de datos secundarios*

Página 10 de 67

ABRYSVO
C3671068 PROTOCOLO DE ESTUDIO OBSERVACIONAL
Versión 2.0_Final, 17 de julio de 2024

3. PARTES RESPONSABLES

Investigadores principales del protocolo

Nombre, títulos	Puesto	Afiliación	Dirección
Gonzalo Pérez Marc, MD, MSc, PhD	Investigador principal	i-TRIALS: Departamento Materno-Infantil del Hospital Militar Central, Buenos Aires	Av. Luis María Campos 726, C1426 Cdad. Autónoma de Buenos Aires, Argentina
Analía Rearte, MSc	Jefa del Equipo Científico	Hub de Innovación en Políticas de Salud y Equidad, Universidad de San Martín	Edificio de Gobierno, Campus Miguelete Av. 25 de Mayo y Francia, 1º piso, San Martín (B1650HMI)
Deshayne Fell, MSc, PhD	Epidemióloga de Asuntos Científicos Globales, Vacunas Maternas contra el VSR	Pfizer Inc, Canadá	17300 Trans-Canada Highway, Kirkland, Quebec H9J 2M5
Shauna Mankiewicz, MPH	Asuntos Clínicos Globales, Directora, Científica Clínica	Pfizer Inc	500 Arcola Road, Collegeville, PA 19426
Jessica Atwell, MPH, PhD	Jefa de Asuntos Clínicos Globales, Vacunas Maternas y Pediátricas contra el VSR	Pfizer Inc	500 Arcola Road, Collegeville, PA 19426
Rong Fan, PhD	Bioestadístico, Director, Bioestadístico	Pfizer Inc	500 Arcola Road, Collegeville, PA 19426

Investigadores coordinadores nacionales

No corresponde.

ABRYSVO
C3671068 PROTOCOLO DE ESTUDIO OBSERVACIONAL
Versión 2.0_Final, 17 de julio de 2024

4. RESUMEN

Título: Efectividad e Impacto en el mundo real de la vacunación con ABRYSVO® durante el embarazo para prevenir la enfermedad por VSR en infantes.

Versión: 2.0

Fecha: 17 de julio de 2024

Autores principales: Gonzalo Pérez Marc¹, Analía Rearte², Deshayne Fell³, Shauna Mankiewicz³

¹ i-TRIALS, Buenos Aires, Argentina

² Hub de Innovación en Políticas de Salud y Equidad, Universidad de San Martín

³ Pfizer Inc

Justificación y antecedentes

A nivel mundial, el virus sincitial respiratorio (VSR) es la principal causa de infección respiratoria aguda baja (IRAB) en niños pequeños. Pfizer ha desarrollado ABRYSVO, una vacuna bivalente a base de proteínas de prefusión F del VSR (VSR preF) que está compuesta por dos proteínas de prefusión F para proteger contra el VSR-A y el VSR-B. En Argentina, ABRYSVO ha sido aprobada y está indicada para la inmunización activa de mujeres embarazadas de 32^{0/7} a 36^{6/7} semanas de gestación para la prevención de la IRAB y la IRAB grave que provoca el VSR en infantes desde el nacimiento hasta los 6 meses de edad.

Para generar evidencia clave que respalde la política de aplicación de la vacuna, Pfizer colaborará con la red i-TRIALS en el estudio de la efectividad de la vacuna (EV) y del impacto de la vacunación ABRYSVO durante el embarazo en una población del mundo real en Argentina a lo largo de varias temporadas, comenzando durante el año 2024. Este estudio utilizará tres enfoques de diseño retrospectivo: un diseño de casos y controles test negativo (CCTN) para evaluar la EV en el mundo real de la vacunación materna con ABRYSVO para la prevención de hospitalización por enfermedad respiratoria aguda baja por VSR en infantes, un diseño de cohorte descriptivo para analizar la evolución clínica de infantes hospitalizados con IRAB positiva para el VSR, y un diseño ecológico de antes y después para estimar el impacto a nivel poblacional de la vacunación con ABRYSVO durante el embarazo en las internaciones por enfermedad respiratoria por VSR y por todas las causas.

Pregunta y objetivos de la investigación

La pregunta general de la investigación es: ¿Cuáles son la efectividad y el impacto en el mundo real de la vacunación con ABRYSVO durante el embarazo para prevenir enfermedades respiratorias agudas bajas asociadas a Virus Sincicial Respiratorio y a todas las causas en los infantes?

PFIZER CONFIDENCIAL

CT24-WI-GL02-RF02 6.0 *Plantilla de protocolo de estudio no intervencionista para un estudio de recopilación de datos secundarios*

Página 12 de 67

- Objetivo principal:

El objetivo principal del estudio CCTN es estimar la efectividad de la vacunación materna con ABRYSVO para prevenir la hospitalización por IRAB asociada al VSR en infantes desde el nacimiento hasta los 6 meses de edad.

- Objetivo secundario clave:

El objetivo secundario clave del estudio CCTN es estimar la EV de la vacunación materna con ABRYSVO frente a la hospitalización por IRAB grave asociada al VSR en infantes desde el nacimiento hasta los 6 meses de edad.

- Objetivos secundarios:

Los objetivos secundarios del estudio CCTN son: estimar la EV de la vacunación materna con ABRYSVO para prevenir la hospitalización por IRAB asociada al VSR en infantes desde el nacimiento hasta los 6 meses de edad, estratificados por: edad gestacional en el momento de la vacunación, tiempo transcurrido desde la vacunación materna con ABRYSVO hasta el nacimiento, coadministración con otras vacunas maternas de rutina recomendadas, subtipo de VSR (VSR-A y VSR-B) y edad del infante en el momento de la enfermedad.

- Objetivos exploratorios:

Los objetivos exploratorios del estudio CCTN son: calcular la EV de ABRYSVO frente a la hospitalización por IRAB asociada al VSR en infantes desde el nacimiento hasta los 6 meses de edad según el tipo de lactancia; estimar la EV de ABRYSVO frente a la hospitalización por IRAB asociada al VSR en diferentes intervalos de tiempo desde el nacimiento hasta los 9 meses de edad; evaluar la EV de ABRYSVO en la mortalidad por IRAB asociada al VSR en infantes desde el nacimiento hasta los 6 meses de edad; y determinar la EV de ABRYSVO frente a la hospitalización por IRAB asociada al metapneumovirus humano (HMPV) en infantes desde el nacimiento hasta los 6 meses de edad.

Los objetivos exploratorios del estudio de cohortes son: describir las características clínicas, la evolución y la gravedad de los infantes hospitalizados por IRAB o que fallecen en el hospital, y describir el uso de los recursos sanitarios durante la hospitalización asociada a VSR.

Los objetivos exploratorios del estudio ecológico son: estimar el impacto de la introducción de ABRYSVO a través de la evaluación del número y tasa de infecciones respiratorias agudas bajas asociadas al VSR y por todas las causas (es decir, hospitalización por IRAB, hospitalización en cuidados críticos por IRAB, muerte hospitalaria por IRAB) antes y después de la introducción de ABRYSVO.

Diseño del estudio

Se trata de un estudio retrospectivo observacional de vida real que se llevará a cabo dentro de una red de investigación formada por centros hospitalarios independientes de Argentina, con datos disponibles en las historias clínicas, recopilados durante la atención médica de rutina y con los estándares de cuidado (SOC) habituales. Se complementará con información del

PFIZER CONFIDENCIAL

CT24-WI-GL02-RF02 6.0 *Plantilla de protocolo de estudio no intervencionista para un estudio de recopilación de datos secundarios*

Página 13 de 67

registro federal de vacunación nominalizado (NOMIVAC). No habrá enrolamiento activo de participantes en el estudio, ni contacto directo con ellos, ni se recopilará ningún dato principal fuera de los SOC.

Este estudio utilizará tres enfoques de diseños retrospectivos: un diseño de casos y controles test negativo (CCTN) para evaluar la EV en el mundo real de la vacunación materna con ABRYSVO en la prevención de infección respiratoria aguda baja asociada al VSR en infantes, un diseño de cohorte para analizar la evolución clínica de infantes hospitalizados con IRAB asociada a VSR (considerados casos en el CCTN), y un diseño ecológico antes-después para calcular el impacto de la vacunación con ABRYSVO durante el embarazo en la hospitalización por infección respiratoria aguda baja asociada al VSR y por todas las causas.

Población

Este estudio retrospectivo, de base hospitalaria, se llevará a cabo en una red de investigación de centros hospitalarios independientes de Argentina. El estudio CCTN incluirá a todos los niños de hasta 9 meses de edad que sean ingresados en los centros hospitalarios participantes con síntomas de infección respiratoria, que cumplan con la definición de caso de IRAB y que tengan una muestra respiratoria tomada dentro de los 10 días previos y hasta 3 días después del ingreso hospitalario con resultado para VSR solicitada dentro de los estándares de cuidado habituales. Para complementar el análisis de la EV, se seguirá a los niños clasificados como casos en el estudio de CCTN para responder los objetivos principales del estudio descriptivo de cohortes. El estudio ecológico antes-después incluirá información de todos los niños de ≤ 24 meses de edad que cumplan con los criterios de inclusión en los años posteriores a la implementación de la vacunación universal en el embarazo con ABRYSVO (2024, 2025 y 2026) y en cinco temporadas de VSR anteriores a la implementación de ABRYSVO (de 2016 a 2019 y 2023, excluyendo los años de pandemia de COVID-19: 2020 a 2022).

Variables

- Exposición:

La exposición de interés para el estudio de CCTN y de cohortes serán los antecedentes maternos de vacunación con la vacuna ABRYSVO de Pfizer durante el embarazo. Los infantes se considerarán expuestos si su madre biológica tiene documentada la aplicación de vacuna ABRYSVO ≥ 14 días antes de la fecha de nacimiento del infante. Para el estudio ecológico antes-después, la "exposición" de interés se considerará el tiempo anterior y posterior a la introducción al calendario nacional de la vacuna ABRYSVO para mujeres gestantes (es decir, las temporadas del VSR previas a ABRYSVO: de 2016 a 2019, así como la temporada de 2023 y las temporadas del VSR posteriores a ABRYSVO: 2024, 2025 y 2026).

PFIZER CONFIDENCIAL

CT24-WI-GL02-RF02 6.0 *Plantilla de protocolo de estudio no intervencionista para un estudio de recopilación de datos secundarios*
Página 14 de 67

- Resultados:

Los siguientes outcomes del estudio CCTN se identificarán a partir de los registros electrónicos, en papel o de laboratorio de los centros hospitalarios participantes:

- Resultado principal. IRAB hospitalizada: infección respiratoria definida por tos o dificultad para respirar y aparición de los síntomas dentro de los últimos 10 días, hospitalización basada en criterios clínicos o razones médicas, y una de los siguientes: taquipnea (frecuencia respiratoria ≥ 60 respiraciones por minuto [RPM] en infantes de < 2 meses de edad, frecuencia respiratoria de ≥ 50 RPM en infantes de 2- < 12 meses); saturación de oxígeno (SpO₂) de < 95 %; tiraje. Los casos se definirán como aquellos que cumplan con esta definición con test positivo para VSR, mientras que los controles se definirán como aquellos que cumplan con esta definición con test negativo para VSR.
- Resultado secundario clave: cualquier infante con IRAB hospitalizado (según la definición anterior) y uno de los siguientes criterios: requerimiento de ventilación mecánica u oxígeno de alto flujoⁱ, SpO₂ de < 90 %, ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) > 4 horas, falta de respuesta/inconsciencia (IRAB Grave) Los casos se definirán como aquellos que cumplan con esta definición con test positivo para VSR, mientras que los controles se definirán como aquellos que cumplan con esta definición con test negativo para VSR.
- Resultados exploratorios: mortalidad hospitalaria, hospitalización por metapneumovirus humano (HMPV) asociada a IRAB.

Los outcomes del estudio descriptivo de cohortes son: la IRAB grave hospitalizada, la mortalidad hospitalaria y el uso de recursos de atención médica. Los outcomes del estudio ecológico son: las internaciones por infecciones respiratorias agudas bajas asociadas al VSR y por todas las causas (es decir, hospitalización por IRAB, hospitalización en cuidados críticos por IRAB, muerte hospitalaria por IRAB).

- Covariables:

Las siguientes covariables de interés se identificarán dentro de las fuentes de datos del estudio y podrán considerarse para su inclusión como variables descriptivas de referencia o como posibles factores de confusión o variables de estratificación en los análisis para el estudio CCTN y el estudio descriptivo de cohortes:

- Información sociodemográfica y general de la madre y del infante: fecha de internación, edad del infante en el momento de internación, edad gestacional al

ⁱ No se considerará que los bebés que reciban oxígeno de alto flujo para prevenir la progresión de la enfermedad (en contraposición al tratamiento de la IRAB grave) cumplen con la definición de hospitalización por IRAB grave si no presentan ninguno de los otros criterios. Los registros serán revisados y adjudicados por los médicos del estudio (los detalles se proporcionarán en el PAE).

nacer, sexo del infante, edad de la madre, lugar de hospitalización, tipo de cobertura médica, tipo de residencia.

- Antecedentes médicos maternos: otras vacunas recibidas durante el embarazo en relación con el momento en que recibió ABRYSVO (gripe, vacuna contra la difteria, el tétanos y la tos ferina acelular [dTap], COVID-19), semana gestacional de recepción de ABRYSVO.

Antecedentes médicos del infante: peso al nacer, trastornos metabólicos, anomalías congénitas, antecedentes de un episodio previo de bronquiolitis, semana epidemiológica de inicio de los síntomas, tipo de lactancia en la fecha de la internación, prescripción de antibióticos durante la internación, exposición al humo de tabaco.

Fuentes de datos

Los datos del estudio se recopilarán a partir de registros electrónicos, en papel o de laboratorio de los centros hospitalarios participantes y del Sistema nacional de vigilancia (SNVS 2.0), y se complementarán con información del registro nacional oficial de vacunación del Registro Federal de Vacunación Nominalizado (NOMIVAC), para garantizar la determinación completa del estado de vacunación materna con ABRYSVO.

Los datos del estudio de cada centro hospitalario participante se introducirán en un formulario de notificación de casos específico del estudio, tras lo cual los datos se ingresarán en la base de datos centralizada del estudio (CRF). Se utilizarán CRF y bases de datos de estudio independientes para el estudio CCTN y el estudio ecológico.

Tamaño del estudio

Dado que este estudio retrospectivo se está realizando al mismo tiempo que la introducción de ABRYSVO, resulta difícil calcular la cantidad exacta de casos y controles previstos. Se incluirán los datos de todos los infantes que cumplan con los criterios de inclusión para el estudio CCTN (casos y controles), por lo que el cálculo del tamaño de la muestra tiene como objetivo determinar el tamaño mínimo de muestra necesario para evaluar la efectividad de ABRYSVO y no el criterio final para incluir a los infantes en el estudio.

Para el outcome principal, con un nivel de significación a dos colas de $\alpha = 0,05$ y un enfoque conservador que tiene en cuenta los factores de confusión/interacciones y las siguientes suposiciones: EV real de $>65\%$, prevalencia del 30% de vacunación materna con ABRYSVO entre controles y un cociente mínimo de casos por control de $1:1$, calculamos que el estudio requeriría un mínimo de 627 casos y 627 controles. El tamaño necesario de la muestra dependerá, en última instancia, del cociente real entre casos y controles, de la aceptación de la vacuna y de la efectividad estimada de esta.

PFIZER CONFIDENCIAL

CT24-WI-GL02-RF02 6.0 *Plantilla de protocolo de estudio no intervencionista para un estudio de recopilación de datos secundarios*
Página 16 de 67

Análisis de datos

Para el estudio CCTN, las características principales de la población en estudio se describirán para la subpoblación de casos/controles en función del estado de exposición. Se utilizará un modelo de regresión logística para estimar las razones de probabilidades (OR, por su sigla en inglés) para comparar las chances de ser casos en función de la vacunación materna con ABRYSVO. A partir del OR, la EV se calculará como $(1-OR) \times 100 \%$. Se utilizará un modelo de regresión logística multivariable mixto para calcular un OR ajustado (aOR) a partir del cual obtendremos las estimaciones finales de la EV, ajustadas a los posibles factores de confusión, según la fórmula: $EV = (1-aOR) \times 100 \%$. Para evaluar los objetivos secundarios y exploratorios, las estimaciones de la EV para el outcome principal se estratificarán en función de varias características: edad gestacional en el momento de la vacunación, tiempo transcurrido desde la vacunación hasta el nacimiento, coadministración de otras vacunas recomendadas de rutina en el embarazo, edad del infante en la fecha de internación y tipo de lactancia en la fecha de internación.

Para el estudio descriptivo de cohortes, que se llevará a cabo en infantes de ≤ 6 meses de edad, hospitalizados por IRAB y con diagnóstico de VSR positivo (es decir, el grupo de casos del estudio CCTN), se describirán las características de los infantes, la evolución clínica, el estado clínico y el uso de recursos de atención médica durante la internación en general. Estos mismos análisis se realizarán estratificando según el estado materno de vacunación con ABRYSVO. Entre los infantes nacidos de personas que recibieron la vacuna ABRYSVO durante el embarazo (es decir, los *breakthrough cases*), describiremos la edad gestacional en el momento de la vacunación con ABRYSVO y el intervalo de tiempo desde la vacunación hasta el nacimiento.

En el estudio ecológico con diseño antes-después, se describirá el impacto de la introducción al calendario nacional de la vacunación materna con ABRYSVO en Argentina en las tasas de los outcomes del estudio en los infantes ≤ 6 meses a lo largo de múltiples temporadas del VSR. La frecuencia de casos se calculará por semana epidemiológica, año calendario, mes calendario para cada grupo etario del infante y centro hospitalario. Estos análisis comenzarán en la temporada de VSR de 2024 y continuarán en las futuras temporadas de VSR (2025 y 2026), tomando como grupos de comparación varias temporadas anteriores a la implantación de la vacuna ABRYSVO (2016-2019, 2023). Estos análisis descriptivos se producirán lo más cerca posible al "tiempo real" en el que ocurrieron los nuevos casos. Para realizar una mejor estimación del efecto de la vacunación materna con ABRYSVO, una vez que haya una cantidad suficiente de puntos temporales posteriores al comienzo del programa de vacunación, se llevarán a cabo análisis de series temporales interrumpidas controladas (STIC). También se realizarán análisis similares y visualizaciones de datos de los outcomes del estudio para grupos de mayor edad (>6 a ≤ 12 meses y >12 a ≤ 24 meses) y para dos outcomes utilizados como grupos de controles negativos (enfermedad gastrointestinal e infección del tracto urinario). Los datos de la temporada de VSR del 2024 se analizarán con un enfoque de diferencias en la diferencia, comparando las tasas de outcomes en infantes de ≤ 6 (o ≤ 3) meses con los de >6 meses, en las temporadas de VSR previas y posteriores a la inclusión de ABRYSVO en el programa nacional de inmunizaciones.

PFIZER CONFIDENCIAL

CT24-WI-GL02-RF02 6.0 Plantilla de protocolo de estudio no intervencionista para un estudio de recopilación de datos secundarios

Página 17 de 67

ABRYSVO
C3671068 PROTOCOLO DE ESTUDIO OBSERVACIONAL
Versión 2.0_Final, 17 de julio de 2024

Hitos

El inicio estimado de la recopilación de datos para la temporada del VSR de 2024 es a finales de agosto de 2024. Se completará un plan de análisis estadístico (PAE) antes del inicio de la recopilación de datos (p. ej., a mediados de agosto de 2024). Se espera contar con un manuscrito con los resultados del estudio ecológico para noviembre de 2024 y un manuscrito con los resultados del estudio CCTN para diciembre de 2024. El tiempo de todos los hitos dependerá de múltiples factores, tales como la estacionalidad del VSR, la frecuencia de la vacunación contra el VSR y testeo de este, y puede ser necesario que se ajuste en función de estos y otros factores.

5. ENMIENDAS Y ACTUALIZACIONES

Identificador de versión	Fecha	Tipo de enmienda (significativa o administrativa)	Secciones del protocolo modificadas	Resumen de la(s) enmienda(s)	Motivo
2.0	17-jul-2024	Administrativa	Totalidad del protocolo	Varias modificaciones administrativas; se agregaron puntos, se arreglaron las referencias cruzadas de las tablas para corregir el formato y se actualizó el texto para mantener la coherencia a lo largo del texto.	Coherencia a lo largo de texto.
2.0	17-jul-2024	Administrativa	Sección 3 Partes responsables	Se agregó a Analía Rearte en el campo de Investigadora Principal del protocolo.	Autora colaboradora principal e investigadora principal del estudio
2.0	17-jul-2024	Administrativa	Sección 4 Resumen	Se agregó a Analía Rearte.	Autora colaboradora principal del estudio.
2.0	17-jul-2024	Administrativa	Sección 4 Resumen	En el primer párrafo de la	Se actualizó para mantener

PFIZER CONFIDENCIAL

CT24-WI-GL02-RF02 6.0 *Plantilla de protocolo de estudio no intervencionista para un estudio de recopilación de datos secundarios*
Página 18 de 67

ABRYSVO
C3671068 PROTOCOLO DE ESTUDIO OBSERVACIONAL
Versión 2.0_Final, 17 de julio de 2024

				sección “Justificación y antecedentes”, se actualizó “32 ^{0/7} a 36 ^{6/7} semanas” a “32 ^{0/7} a 33 ^{6/7} semanas”; 34 ^{0/7} a 36 ^{6/7} semanas.	la coherencia a lo largo del protocolo.
2.0	17-jul-2024	Significativa	Sección 9.2.1 “Criterios de inclusión”; Sección 9.2.1.1 “Estudio de diseño de casos y controles test negativos (CCTN)”	Se actualizó el criterio de inclusión n.º 3 para agregar el texto que se encuentra en cursiva a continuación: 3. Hospitalizados <i>durante al menos 24 horas</i> con IRAB y con una muestra para VSR tomada en los 10 días anteriores y hasta 3 días posteriores al ingreso hospitalario, respetando los cuidados estándar de atención habituales.	Aclaración sobre el tiempo que el infante debe estar hospitalizado para ser incluido.
2.0	17-jul-2024	Significativa	Sección 9.6.1 Formularios de informe de casos/herramientas de recogidas de datos/registro electrónico de datos	Se eliminó el siguiente texto: Los CRF originales cumplimentados son propiedad exclusiva de Pfizer y no deben facilitarse en forma alguna a terceros, salvo a representantes autorizados de	iTRIALS desarrolló inicialmente los CRF para este estudio y el idioma de la plantilla no coincide con la propiedad y el acuerdo.

PFIZER CONFIDENCIAL

CT24-WI-GL02-RF02 6.0 *Plantilla de protocolo de estudio no intervencionista para un estudio de recopilación de datos secundarios*

Página 19 de 67

ABRYSVO
C3671068 PROTOCOLO DE ESTUDIO OBSERVACIONAL
Versión 2.0_Final, 17 de julio de 2024

				Pfizer o a las autoridades reguladoras pertinentes, sin el permiso por escrito de Pfizer. Se agregó el siguiente texto adicional: El CRF original desarrollado por iTRIALS en conformidad con Pfizer es una licencia internacional no exclusiva, sublicenciable, transferible, perpetua, irrevocable, abonada en su totalidad y sin derechos de autor para usar con fines comerciales, reglamentarios, de desarrollo y de publicación. iTRIALS tiene la autorización para utilizar el CRF con fines de investigación interna, de publicación, educativos y de atención al cliente. iTRIALS no utilizará ni permitirá que otros terceros utilicen el	
--	--	--	--	--	--

PFIZER CONFIDENCIAL

ABRYSVO
C3671068 PROTOCOLO DE ESTUDIO OBSERVACIONAL
Versión 2.0_Final, 17 de julio de 2024

				CRF con fines comerciales.	
2.0	17-jul-2024	Significativa	Sección 7 Justificación y antecedentes	Se agregó el siguiente texto adicional: Teniendo en cuenta que el VSR es una causa importante de hospitalización, especialmente en lactantes, y que Argentina es el primer país en implementar una estrategia de vacunación universal en embarazadas, y dado que aún no se cuenta con datos de efectividad en el mundo real, los resultados de este estudio serán esenciales para la toma de decisiones en políticas de salud pública, no sólo en Argentina, sino también en otros países.	Se agregó para respaldar la aclaración relacionada con los requisitos legales aplicables para no obtener un consentimiento o informado para este estudio.

PFIZER CONFIDENCIAL

CT24-WI-GL02-RF02 6.0 *Plantilla de protocolo de estudio no intervencionista para un estudio de recopilación de datos secundarios*
Página 21 de 67

ABRYSVO
C3671068 PROTOCOLO DE ESTUDIO OBSERVACIONAL
Versión 2.0_Final, 17 de julio de 2024

6. HITOS

Hito	Fecha prevista
Inscripción en los catálogos HMA-EMA de estudios RWD	28-jun-2024
Protocolo final disponible	12-jul-2024
Disponibilidad de los eCRF definitivos	19-jul-2024
Plan de análisis estadístico (PAE) final disponible	9-ago-2024
Inicio de la recopilación de datos para la temporada 2024 del VSR	12-ago-2024
Tablas, listados y figuras (TLF) principales provisionales para la temporada 2024 del VSR	15-sep-2024 (Ecológico) 30-sep-2024 (CCTN)
Fin de la recopilación de datos para la temporada 2024 del VSR	30-sep-2024 (Ecológico) 15-oct-2024 (CCTN)
TLF principales finales para la temporada 2024 del VSR	1-oct-2024 (Ecológico) 1-nov-2024 (CCTN)
Manuscrito principal final para la temporada 2024 del VSR	31-oct-2024 (Ecológico) 15-dic-2024 (CCTN)
Informe final del estudio para la temporada 2024 del VSR	30-mar-2025
Inicio de la recopilación de datos para la temporada 2025 del VSR	1-abr-2025
TLF secundarios provisionales para la temporada 2025 del VSR	30-sep-2025
Fin de la recopilación de datos para la temporada 2025 del VSR	1-oct-2025
TLF secundarios finales para la temporada 2025 del VSR	15-Oct-2025
Manuscrito secundario final para la temporada 2025 del VSR	1-nov-2025
Manuscrito secundario para su publicación para la temporada 2025 del VSR	1-feb-2026
Informe final del estudio para la temporada 2025 del VSR	1-abr-2026
Inicio de la recopilación de datos para la temporada 2026 del VSR	1-abr-2026
TLF secundarios terciarios para la temporada 2026 del VSR	30-sep-2026
Fin de la recopilación de datos para la temporada 2026 del VSR	1-oct-2026
TLF terciarios finales para la temporada 2026 del VSR	15-oct-2026
Manuscrito terciario final para la temporada 2026 de VSR	1-nov-2026
Manuscrito terciario para su publicación para la temporada 2026 del VSR	1-mar-2027
Informe final del estudio para la temporada 2026 del VSR	1-abr-2027

* El tiempo de todos los hitos depende de múltiples factores, como la estacionalidad del VSR, la frecuencia de la vacunación contra el VSR y las pruebas, y puede ser necesario que se ajuste en función de estos y otros factores. Como tal, el estudio podría terminar antes o después de las fechas señaladas, y las fechas del manuscrito y del informe del estudio se verían afectadas de forma similar.

PFIZER CONFIDENCIAL

CT24-WI-GL02-RF02 6.0 *Plantilla de protocolo de estudio no intervencionista para un estudio de recopilación de datos secundarios*

Página 22 de 67

7. JUSTIFICACIÓN Y ANTECEDENTES

A nivel mundial, el virus sincitial respiratorio (VSR) es la principal causa de infección respiratoria aguda baja (IRAB) en niños menores de 5 años.^{1,2} El VSR infecta del 50 al 70 % de los infantes en el primer año de vida y a casi todos los niños a los 2-3 años de edad.^{3,4} A pesar de la existencia de poblaciones de alto riesgo para la IRAB grave por VSR (por ej., infantes prematuros, displasia broncopulmonar, cardiopatía congénita con compromiso hemodinámico significativo), cerca de las tres cuartas partes de las hospitalizaciones se producen en infantes y niños previamente sanos. Además, se calcula que entre el 2 % y el 3 % de los niños requerirán hospitalización debido al VSR.⁵

Se calcula que en 2019 se produjeron en todo el mundo 33 millones de IRAB asociadas al VSR entre infantes y niños menores de 5 años, lo que provocó 3,6 millones de hospitalizaciones y 100 000 de muertes en total.¹ Aproximadamente el 40 % de los ingresos hospitalarios por IRAB asociados al VSR y el 45 % de la carga de mortalidad general, en todo el mundo, se observó entre infantes menores de 6 meses; sin embargo, la carga atribuible al VSR de estos eventos en este grupo etario es aún mayor en los países con ingresos bajos y medios.¹ En Argentina, se notifican anualmente una media de 260 000 casos de bronquiolitis en niños de <2 años, lo que representa una incidencia de 17 400 casos por cada 100 000 habitantes.⁶

Para enfrentar la importante carga de morbilidad y mortalidad del VSR, Pfizer ha desarrollado ABRYSVO, una vacuna a base de proteínas de prefusión F del VSR (VSR preF) compuesta por dos proteínas preF para proteger contra los subtipos VSR-A y VSR-B.⁷ El ensayo clínico aleatorio pivotal de fase 3, MATISSE (MATernal Immunization Study for Safety and Efficacy [Estudio de seguridad y eficacia sobre inmunización materna]), evaluó la eficacia de ABRYSVO cuando se administró a personas embarazadas de entre 24.0/7 y 36.6/7 semanas de gestación.⁷ En los análisis finales del estudio MATISSE, la VSRpreF tuvo una eficacia del 82,4 % (intervalo de confianza [IC] del 95 %: 57,5-93,9) en la reducción de la IRAB grave con asistencia médica debida al VSR en los 90 días posteriores al nacimiento, con una eficacia del 70,0 % (IC del 95 %: 50,6-82,5) observada hasta 180 días después del nacimiento. La eficacia de la VSRpreF también fue del 57,6 % (IC del 95 %: 31,1-74,6) en la reducción de la incidencia de IRAB con requerimiento de asistencia médica debida al VSR en infantes en los 90 días posteriores al nacimiento y del 49,2 % (IC del 95 %: 31,4-62,8) hasta 180 días después del nacimiento.⁸

La vacuna ABRYSVO fue aprobada por primera vez en los Estados Unidos (EE. UU.) por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de los EE. UU. el 21 de agosto de 2023 para la inmunización activa en mujeres embarazadas de 32^{0/7} a 36^{6/7} semanas de gestación.^{9,10} El 22 de septiembre de 2023, el Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización (ACIP) de los EE. UU. recomendó la vacuna ABRYSVO de manera estacional (es decir, de septiembre a enero) para las personas embarazadas de 32.0 a 36.6 semanas de gestación con el fin de prevenir la IRAB asociada al VSR y la IRAB grave en infantes desde el nacimiento hasta los 6 meses de edad.⁵

El palivizumab, un anticuerpo monoclonal multidosis, está disponible en Argentina desde 2014, pero solo se administra a unos 3000 infantes al año. Esta estrategia se centra en la protección

PFIZER CONFIDENCIAL

CT24-WI-GL02-RF02 6.0 *Plantilla de protocolo de estudio no intervencionista para un estudio de recopilación de datos secundarios*

Página 23 de 67

individual de una población específica de alto riesgo (bebés prematuros y con afecciones cardíacas), pero no tiene ningún impacto en la población general.¹¹

La vacuna ABRYSVO fue aprobada en Argentina a finales de 2023,⁶ y la vacunación estacional (del 1 de marzo al 31 de julio; Figura 1) para embarazadas de entre 32.0 y 36.6 semanas de gestación comenzó el 1 de marzo de 2024. Hasta el 6 de mayo de 2024, 51 385 personas embarazadas ya habían recibido la vacuna ABRYSVO.¹² A mediados de junio, esta cifra había aumentado a más de >80 000.

Para generar evidencia clave que respalde la política y la aplicación de la vacuna, Pfizer colaborará con la red i-TRIALS para estudiar la efectividad de la vacuna (EV) y el impacto de la vacunación ABRYSVO durante el embarazo en una población del mundo real en Argentina a lo largo de varias temporadas, a partir de 2024. Este estudio puede ampliarse en futuras temporadas del VSR para incluir sitios en otros países.

Figura 1. Temporada de vacunación con ABRYSVO y temporada del VSR en Argentina^a



Este estudio observacional que patrocina Pfizer se llevará a cabo en el marco de una red de investigación compuesta por centros hospitalarios independientesⁱⁱ de Argentina, con datos recopilados durante la atención clínica de rutina con los estándares de cuidado (SOC) habituales, disponibles en las historias clínicas y en el Sistema nacional de vigilancia (SNVS 2.0), complementados con información del registro nacional oficial de vacunación (Registro Federal de Vacunación Nominalizado [NOMIVAC]) para conocer el estado de vacunación materna con ABRYSVO. No habrá enrolamiento activo de participantes en el estudio, ni contacto directo con ellos, ni recopilación de ningún dato principal fuera del estándar de cuidado, ni se exigirá el consentimiento informado.

Teniendo en cuenta que el VSR es una causa importante de hospitalización, especialmente en lactantes, y que Argentina es el primer país en implementar una estrategia de vacunación universal en embarazadas, y dado que aún no se cuenta con datos de efectividad en el mundo real, los resultados de este estudio serán esenciales para la toma de decisiones en políticas de salud pública, no sólo en Argentina, sino también en otros países.

ⁱⁱ Durante la temporada 2024 del VSR, el estudio incluirá hasta 12 centros hospitalarios en Argentina que dispongan de datos adecuados para realizar análisis retrospectivos. Es posible que se agreguen otros centros durante futuras temporadas del VSR.

- a. En este estudio utilizaremos tres enfoques de diseño:
- b. Diseño de casos y controles test negativo (CCTN) para evaluar la EV en el mundo real de la vacunación materna con ABRYSVO en la prevención de enfermedad asociada al VSR en infantes;
- c. Diseño de cohorte descriptivo retrospectivo para evaluar la evolución clínica de los infantes hospitalizados con IRAB positiva al VSR según el estado de vacunación materna con ABRYSVO;
- d. Diseño ecológico antes-después retrospectivo para evaluar el impacto de la vacunación con ABRYSVO durante el embarazo en la hospitalización por infección respiratoria aguda baja asociada al VSR y a todas las causas.

El estudio de CCTN es un diseño observacional sólido para estimar la EV para prevenir infecciones respiratorias agudas bajas.¹³ En los estudios de CCTN retrospectivos se identifica a los participantes según una definición de caso clínico, en este caso entre quienes se realizaron una prueba diagnóstica para detección de un agente etiológico inmunoprevenible de acuerdo con los signos/síntomas de dicho agente etiológico. La EV se calcula a partir del Odds Ratio (OR) que compara las probabilidades de vacunación (exposición) entre los participantes que dan positivo al agente etiológico determinado (casos) frente a los que dan negativo (controles) y se ajustan los posibles factores de confusión.

El estudio CCTN reduce el sesgo debido a las diferencias en el comportamiento de búsqueda de atención médica entre los casos y los controles, a la vez que ayuda a garantizar que estos últimos sean representativos de la población de origen que dio lugar a los primeros. Investigaciones anteriores han demostrado la validez de este diseño para la evaluación de la EV.^{13,14}

La premisa clave del estudio CCTN es que los individuos propensos a buscar atención médica cuando están enfermos pueden tener más probabilidades de recibir las vacunas recomendadas y mostrar otros comportamientos que reduzcan el riesgo de una determinada enfermedad prevenible mediante la vacunación.¹³⁻¹⁵ Este comportamiento de búsqueda de atención médica podría confundir la asociación entre vacunación y enfermedad en los estudios tradicionales de cohortes o de casos y controles. Además, el comportamiento de búsqueda de atención médica es difícil, si no imposible, de medir directamente. Así pues, la conducta de búsqueda de atención médica suele ser un factor de confusión no medido en los estudios tradicionales de cohortes o de casos y controles, lo que amenaza la validez de estimación de la EV. Al condicionar a los participantes que acuden a la atención médica con el mismo síndrome clínico, el estudio CCTN minimiza el sesgo debido a comportamientos de búsqueda de atención médica no medidos.^{13,14}

Además, para evitar el sesgo de selección y obtener resultados válidos de un estudio de casos y controles, los controles deben ser representativos de la población de origen. Como tales, los controles deben ser individuos que se habrían enrolado en el estudio como casos si hubieran experimentado el outcome de interés.¹⁶ En la práctica, la población real de la que surgen los casos es difícil de definir. Por ello, en los estudios clásicos de casos y controles, los controles suelen reclutarse entre individuos que acuden al mismo centro asistencial que los casos, pero

PFIZER CONFIDENCIAL

CT24-WI-GL02-RF02 6.0 *Plantilla de protocolo de estudio no intervencionista para un estudio de recopilación de datos secundarios*

Página 25 de 67

con un síndrome clínico diferente.¹⁶ Incluso con este enfoque, a menudo es difícil garantizar que los controles sean representativos de la población de origen entre la que se identificaron los casos.

Por el contrario, los controles test negativos proceden, por definición, de participantes que presentan síndromes clínicos similares a los de los casos y solo difieren en la causa etiológica de la enfermedad.¹³ Dada la sensibilidad y especificidad adecuadas de las pruebas utilizadas para distinguir los casos de los controles, el estudio CCTN ofrece la seguridad de que los casos y los controles proceden de la misma población de origen. Como todos los diseños observacionales, el estudio CCTN requiere una evaluación de los sesgos y factores de confusión que podrían existir en ausencia de una participación aleatoria y un seguimiento ciego. Por ello, este estudio propuesto recopilará datos de cada participante para evaluar y controlar las posibles variables de confusión.

Aunque el estudio de CCTN es un diseño eficaz para evaluar la EV frente a acontecimientos de interés clínico, hay ciertos acontecimientos de importancia relacionados con la enfermedad asociada al VSR (como la evolución clínica de los participantes y el uso de recursos médicos) que podrían evaluarse de forma eficaz con otro diseño de estudio. Incluyendo al grupo de casos del estudio de CCTN como una cohorte de participantes, el curso clínico de la enfermedad por VSR, incluso entre los casos cuyas madres recibieron la vacuna, se puede evaluar mediante un diseño descriptivo de cohortes.

Por último, la elevada aceptación de ABRYSVO en Argentina¹² y la falta de uso generalizado de anticuerpos monoclonales¹¹, permite utilizar un estudio ecológico antes-después retrospectivo para evaluar el impacto poblacional de la introducción de la vacunación materna con ABRYSVO en la hospitalización por infección respiratoria aguda baja asociada al VSR y a todas las causas.

Es posible que durante la realización de este estudio se detecten casos de parto prematuro y trastornos de hipertensión en el embarazo en personas vacunadas, un riesgo importante identificado y un riesgo potencial importante, respectivamente, tal y como se describe en el Plan de farmacovigilancia (PVP) de los EE. UU. Además, podrían generarse datos en torno a la seguridad o efectividad en personas embarazadas inmunodeprimidas y con embarazos de alto riesgo (poblaciones de las que faltan datos), ya que estos registros de participantes no están excluidos de la población de análisis. Por lo tanto, este estudio observacional se designa como un estudio de seguridad posterior a la aprobación (PASS) que realiza voluntariamente Pfizer.

8. PREGUNTA Y OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

La pregunta general de la investigación es: ¿cuáles son la efectividad y el impacto en el mundo real de la vacunación con ABRYSVO durante el embarazo para prevenir infecciones respiratorias agudas bajas asociadas al VSR y a todas las causas?

El objetivo principal es calcular la EV de la vacunación con ABRYSVO durante el embarazo contra la hospitalización por IRAB asociada al VSR en infantes desde el nacimiento hasta los 6 meses de edad mediante un estudio de casos y controles test negativo (CCTN). La población del estudio incluirá a todos los infantes hospitalizados con IRAB que hayan nacido de una persona elegible para la vacunación con ABRYSVO durante el embarazo teniendo en cuenta el momento del nacimiento en relación con el programa de vacunación estacional con ABRYSVO en Argentina. En la tabla 1A se presentan los objetivos principales, secundarios y exploratorios del estudio de CCTN (ver sección 9.3.1.1 para conocer las definiciones de los outcomes).

El estudio CCTN se complementará con un estudio de cohortes descriptivo retrospectivo que incluirá los casos del estudio de CCTN (infantes hospitalizados con IRAB positivos al VSR), con el objetivo de evaluar la evolución clínica de los participantes y el uso de los recursos sanitarios. En la tabla 1B se incluyen los objetivos exploratorios y los criterios de valoración de este estudio (ver sección 9.3.2.1 para conocer las definiciones de los outcomes).

Los objetivos exploratorios para el estudio ecológico anterior y posterior retrospectivo se pueden encontrar en la tabla 1C (ver sección 9.3.3.1 para conocer las definiciones de los outcomes).

Tabla 1A: Objetivos y endpoints del estudio de diseño retrospectivo de casos y controles test negativo.

Objetivos	Endpoints
Principal	
Calcular la EV de ABRYSVO contra la hospitalización por IRAB asociada al VSR en infantes desde el nacimiento hasta los 6 meses de edad.	Hospitalización por IRAB positiva para VSR ocurrida ≤ 180 días después del nacimiento.
Secundario clave	
Calcular la EV de ABRYSVO contra la hospitalización por IRAB grave asociada al VSR en infantes desde el nacimiento hasta los 6 meses de edad.	Hospitalización por IRAB grave positiva para VSR ocurrida ≤ 180 días después del nacimiento.
Secundario	
Calcular la EV de ABRYSVO contra la hospitalización por IRAB asociada al VSR en infantes desde el nacimiento hasta los	Hospitalización por IRAB positiva para VSR ocurrida ≤ 180 días después del nacimiento.

ABRYSVO
C3671068 PROTOCOLO DE ESTUDIO OBSERVACIONAL
Versión 2.0_Final, 17 de julio de 2024

Objetivos	Endpoints
6 meses de edad, según edad gestacional en el momento de la vacunación con ABRYSVO.	estratificada por edad gestacional en el momento de la vacunación con ABRYSVO.
Calcular la EV de ABRYSVO contra la hospitalización por IRAB asociada al VSR en infantes desde el nacimiento hasta los 6 meses de edad, según tiempo desde la vacunación materna con ABRYSVO hasta el nacimiento.	Hospitalización por IRAB positiva para VSR ocurrida ≤ 180 días después del nacimiento, estratificada por tiempo desde la vacunación materna con ABRYSVO hasta el nacimiento.
Calcular la EV de ABRYSVO contra la hospitalización por IRAB asociada al VSR desde el nacimiento hasta los 6 meses de edad, con y sin coadministración de otras vacunas maternas de rutina recomendadas. ^a	Hospitalización por IRAB positiva para VSR ocurrida ≤ 180 días después del nacimiento, estratificada por coadministración con ninguna o ≥ 1 otra vacuna.
Calcular la EV de ABRYSVO contra la hospitalización por IRAB asociada al VSR en infantes desde el nacimiento hasta los 6 meses de edad debida al VSR-A y al VSR-B. ^a	Hospitalización por IRAB positiva para VSR ocurrida ≤ 180 días después del nacimiento, estratificada por VSR-A y VSR-B.
Calcular la EV de ABRYSVO contra la hospitalización por IRAB asociada al VSR en infantes según intervalos de tiempo determinados desde el nacimiento hasta los 6 meses de edad. ^a	Hospitalización por IRAB positiva para VSR: • ≤ 90 días después del nacimiento. • >90 a ≤ 180 días después del nacimiento.
Exploración	
Calcular la VE de ABRYSVO contra la hospitalización por IRAB asociada al VSR en infantes según intervalos de tiempo desde el nacimiento hasta los 9 meses de edad. ^b	Hospitalización por IRAB positiva para VSR: • ≤ 210 días después del nacimiento (0 a ≤ 7 meses). • ≤ 240 días después del nacimiento (0 a ≤ 8 meses). • ≤ 270 días después del nacimiento (0 a ≤ 9 meses). • >180 a ≤ 270 días después del nacimiento (6 a ≤ 9 meses).
Calcular la EV de ABRYSVO contra la hospitalización por IRAB asociada al VSR en infantes desde el nacimiento hasta los 6 meses de edad, según el tipo de lactancia.	Hospitalización por IRAB positiva para VSR ocurrida ≤ 180 días después del nacimiento, estratificados por tipo de lactancia.

PFIZER CONFIDENCIAL

CT24-WI-GL02-RF02 6.0 *Plantilla de protocolo de estudio no intervencionista para un estudio de recopilación de datos secundarios*
Página 28 de 67

ABRYSVO
C3671068 PROTOCOLO DE ESTUDIO OBSERVACIONAL
Versión 2.0_Final, 17 de julio de 2024

Objetivos	Endpoints
Estimar la VE de ABRYSVO frente a la muerte hospitalaria asociada al VSR en los infantes desde el nacimiento hasta los 6 meses de edad.	Muerte hospitalaria positiva para VSR ocurrida ≤ 180 días después del nacimiento.
Estimar la VE de ABRYSVO frente a la hospitalización por IRAB asociada al metapneumovirus humano (HMPV) en los infantes desde el nacimiento hasta los 6 meses de edad. ^a	Hospitalización por IRAB positiva para HMPV ocurrida ≤ 180 días después del nacimiento.

^a Puede ser que cumplir con el objetivo no sea posible durante la temporada de VSR de 2024 si la recolección de los datos no se lleva a cabo como rutina de la atención estándar.

^b El cumplimiento del objetivo no será posible durante la temporada de VSR de 2024, ya que los infantes con posibilidades de nacer de un individuo vacunado con ABRYSVO tendrán todos menos de 6 meses de edad.

ABRYSVO
C3671068 PROTOCOLO DE ESTUDIO OBSERVACIONAL
Versión 2.0_Final, 17 de julio de 2024

Tabla 1B: Objetivos y criterios de valoración del estudio descriptivo retrospectivo de cohorte.

Objetivos	Endpoints
Exploración	
Entre los casos de IRAB positivos para VSR hospitalizados hasta los 6 meses de edad del estudio de CCTN, describir las características clínicas, evolución y la gravedad de los infantes que desarrollan IRAB grave hospitalizados.	Hospitalización grave ocurrida tras una hospitalización positiva para VSR ≤ 180 días después del nacimiento, en general y estratificada según el estado de vacunación materna ABRYSVO.
Entre los casos de IRAB positivos para VSR hospitalizados hasta los 6 meses de edad del estudio CCTN, describir las características clínicas, evolución y la gravedad de los infantes que fallecen posteriormente en el hospital.	Muerte hospitalaria ocurrida tras una hospitalización positiva para VSR ≤ 180 días después del nacimiento, global y estratificada según el estado de vacunación materna ABRYSVO.
Entre los casos de IRAB positivos para VSR hospitalizados hasta los 6 meses de edad del estudio CCTN, describir el uso de recursos sanitarios durante la hospitalización.	Utilización de recursos sanitarios tras una hospitalización positiva para VSR ≤ 180 días después del nacimiento, en general y estratificada según el estado de vacunación materna ABRYSVO. • Días de hospitalización. • Días de ventilación mecánica o de oxigenoterapia de alto flujo. • Días de uso de antibióticos. • Número de antibióticos diferentes indicados.

Tabla 1C: Objetivos y criterios de valoración del estudio ecológico retrospectivo antes-después^a

Objetivos	Endpoints
Exploración	
Evaluar el número y la tasa de hospitalizaciones por IRAB asociadas al VSR	Hospitalización IRAB positiva para VSR durante la temporada de VSR en curso: • ≤ 180 días después del nacimiento.^b

PFIZER CONFIDENCIAL

CT24-WI-GL02-RF02 6.0 Plantilla de protocolo de estudio no intervencionista para un estudio de recopilación de datos secundarios
Página 30 de 67

ABRYSVO
C3671068 PROTOCOLO DE ESTUDIO OBSERVACIONAL
Versión 2.0_Final, 17 de julio de 2024

Objetivos	Endpoints
durante la temporada del VSR, por centro hospitalario, grupo de edad y tiempo.	• >de 180 a ≤ 360 días después del nacimiento. • >360 a ≤ 720 días después del nacimiento.
Evaluar el número y la tasa de hospitalizaciones por IRAB por todas las causas durante la temporada del VSR, por centro hospitalario, grupo de edad y tiempo.	Hospitalización por IRAB por todas las causas durante la temporada del VSR en curso: • ≤ 180 días después del nacimiento.^b • >de 180 a ≤ 360 días después del nacimiento. • >360 a ≤ 720 días después del nacimiento.
Evaluar el número y la tasa de hospitalizaciones por IRAB asociadas al VSR en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) y la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP), durante la temporada de VSR, por centro hospitalario, grupo de edad y tiempo.	Hospitalización en unidades de cuidados críticos (UCIN, UCIP) por IRAB positiva para VSR durante la temporada de VSR en curso: • ≤ 180 días después del nacimiento.^b • >de 180 a ≤ 360 días después del nacimiento. • >360 a ≤ 720 días después del nacimiento.
Evaluar el número y la tasa de hospitalizaciones en unidades cuidados críticos por IRAB por todas las causas (UCIN, UCIP) durante la temporada del VSR, por centro hospitalario, grupo de edad y tiempo.	Hospitalización en cuidados críticos por IRAB por todas las causas de durante la temporada del VSR en curso: • ≤ 180 días después del nacimiento.^b • >de 180 a ≤ 360 días después del nacimiento. • >360 a ≤ 720 días después del nacimiento.
Evaluar el número y la tasa de muertes hospitalarias por IRAB asociadas al VSR durante la temporada del VSR, por centro hospitalario, grupo de edad y tiempo.	Muertes hospitalarias IRAB positivas para VSR durante la temporada del VSR en curso: • ≤ 180 días después del nacimiento.^b • >de 180 a ≤ 360 días después del nacimiento. • >360 a ≤ 720 días después del nacimiento.

PFIZER CONFIDENCIAL

CT24-WI-GL02-RF02 6.0 *Plantilla de protocolo de estudio no intervencionista para un estudio de recopilación de datos secundarios*

Página 31 de 67

Objetivos	Endpoints
Evaluar el número y la tasa de muertes hospitalarias por IRAB por todas las causas durante la temporada del VSR, por centro hospitalario, grupo de edad y tiempo.	Muertes hospitalarias por IRAB por todas las causas durante la temporada del VSR ocurridas: • ≤ 180 días después del nacimiento.^b • > 180 a ≤ 360 días después del nacimiento. • > 360 a ≤ 720 días después del nacimiento.

^a Incluirá a todos los niños ≤ 24 meses de edad, que cumplan ≥ 1 definición de outcome mostrada en la Tabla 1C durante la temporada del VSR (aproximadamente 1 de abril al 30 de septiembreⁱⁱⁱ) en las temporadas 2024-2026 (posteriores a la implantación del programa ABRYSVO) y en cinco temporadas VSR históricas de (pre-implantación del programa ABRYSVO: 2016 a 2019 y temporada 2023).

^b Los infantes ≤ 6 meses (≤ 180 días) de edad se estratificarán adicionalmente en categorías más pequeñas (por ejemplo, de 0 a ≤ 2 meses, > 2 a ≤ 4 meses, > 4 a ≤ 6 meses). Esto se definirá en el PAE.

ⁱⁱⁱ Durante este protocolo, se asume que la temporada típica del VSR en Argentina dura, aproximadamente, entre el 1 de abril y el 30 de septiembre (semanas epidemiológicas 14 a 39). Las semanas epidemiológicas reales utilizadas en el estudio podrán modificarse en función de la vigilancia local del VSR.

9. MÉTODOS DE INVESTIGACIÓN

9.1. Diseño del estudio

Este estudio observacional patrocinado por Pfizer se llevará a cabo en una red de investigación de centros hospitalarios independientes^{iv} en Argentina, utilizando datos recopilados durante la atención de rutina con los estándares de cuidado (SOC) habituales, disponibles en los registros médicos, el SNVS 2.0 y complementados con información del registro NOMIVAC para el estado de vacunación materna contra ABRYSVO. No habrá enrolamiento activo de participantes en el estudio, ni contacto directo con ellos, ni recopilación de ningún dato principal fuera del estándar de cuidado, ni se exigirá el consentimiento informado. El estudio se llevará a cabo en Argentina durante varias temporadas, comenzando en 2024.

En este estudio utilizaremos tres enfoques de diseño:

- a. diseño de casos y controles test negativo (CCTN) retrospectivo para evaluar la EV en el mundo real de la vacunación materna con ABRYSVO en la prevención de enfermedad asociada al VSR en infantes;
- b. diseño de cohortes retrospectivo para evaluar la evolución clínica y el uso de recursos sanitarios de los infantes hospitalizados con IRAB positiva para VSR, según el estado de vacunación materna con ABRYSVO;
- c. diseño ecológico retrospectivo antes-después para evaluar el impacto de la vacunación ABRYSVO durante el embarazo en la hospitalización por infección respiratoria aguda baja asociada al VSR y a todas las causas.

9.1.1. Estudio retrospectivo de casos y controles test negativo (CCTN)

El objetivo primario del estudio de CCTN es estimar la VE de la vacunación ABRYSVO durante el embarazo contra la hospitalización por IRAB asociada al VSR en infantes desde el nacimiento hasta los 6 meses de edad. Los objetivos secundarios y exploratorios incluirán (entre otros) la estimación de la EV de ABRYSVO frente a la infección respiratoria aguda grave asociada al VSR (hospitalización grave por IRAB, muerte hospitalaria), según distintas variables (edad gestacional en el momento de la vacunación, tiempo transcurrido desde la vacunación ABRYSVO hasta el nacimiento, coadministración de otras vacunas maternas recomendadas rutinariamente, VSR-A/VSR -B, edad del infante en el momento de la enfermedad, tipo de lactancia), y evaluando la duración de la protección (EV de ABRYSVO frente a la hospitalización por IRAB asociada al VSR entre los infantes de hasta 9 meses de edad).

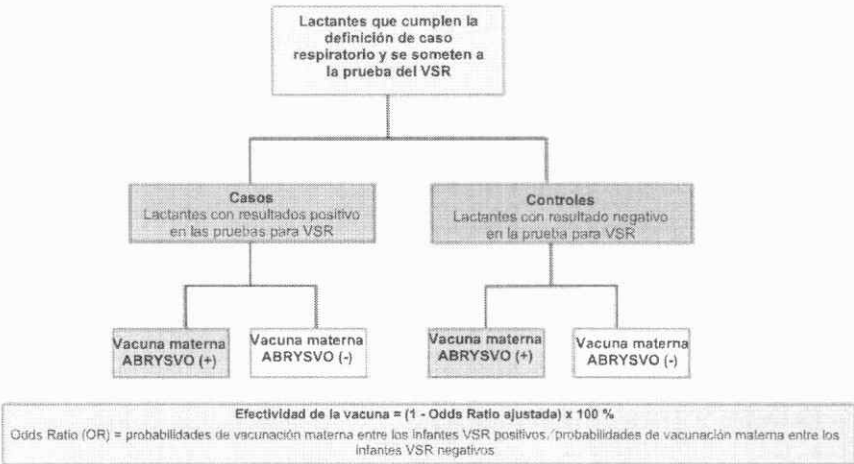
Se incluirán a todos los infantes de hasta 9 meses de edad que hayan ingresado en alguno de los centros hospitalarios participantes con síntomas de infección respiratoria, que cumplan con la definición de IRAB y tengan una muestra respiratoria tomada dentro de los 10 días anteriores y hasta 3 días después del ingreso hospitalario con un resultado para VSR, respetando los

^{iv} Para la temporada 2024 del VSR el estudio incluirá hasta 12 centros hospitalarios en Argentina que dispongan de datos adecuados para realizar análisis retrospectivos. Es posible que se agreguen otros centros durante futuras temporadas del VSR.

estándares de cuidados habituales. En las secciones 9.2.1. y 9.2.2 se describen en detalle los criterios de inclusión y exclusión. La fecha índice se definirá como la fecha de hospitalización y solo contribuirá al estudio la primera hospitalización por IRAB de un infante.

En este estudio de CCTN retrospectivo los infantes elegibles se identificarán basándose en una definición de caso clínico para IRAB hospitalizada y todos deberán tener solicitada una prueba diagnóstica para VSR. La EV se estimará a partir del OR que comparará las chances de vacunación materna con ABRYSVO entre los casos (infantes con prueba diagnóstica positiva para VSR) frente a las chances de vacunación materna ABRYSVO entre los controles (infantes con prueba diagnóstica negativa para VSR). La figura 2 describe el estudio CCTN.

Figura 2. Diseño de los casos y controles test negativo para evaluación de la efectividad de la vacunación materna con ABRYSVO



El estudio de CCTN incluirá datos recogidos de infantes hospitalizados con IRAB entre el 1 de abril y el final de la temporada del VSR (que, se estima, será el 30 de septiembre). Los análisis se llevarán a cabo a lo largo de varias temporadas de VSR, a partir de 2024. Nota: El intervalo de tiempo del calendario de cada año puede modificarse para que coincida con la temporada epidémica real del VSR.

9.1.2. Estudio descriptivo retrospectivo de cohortes

Para complementar las estimaciones de la EV generadas en el estudio de CCTN, se incluirá al grupo de casos CCTN como una cohorte de participantes para describir la evolución clínica, gravedad y el uso de recursos sanitarios, global y según el estado de vacunación materna con ABRYSVO.

Como este estudio incluirá a los infantes clasificados como casos del objetivo primario del CCTN, el periodo de recogida de datos para este estudio será el mismo que el del CCTN (véase Sección 9.1.1).

9.1.3. Estudio ecológico retrospectivo antes-después

Dada la elevada aceptación de ABRYSVO en Argentina¹² y la falta de uso generalizado de anticuerpos monoclonales¹¹, puede utilizarse un estudio retrospectivo ecológico del tipo antes-después para evaluar el impacto en la población de la introducción de la vacunación durante el embarazo con ABRYSVO asociadas al VSR y por IRAB por todas las causas.

Los objetivos exploratorios de este estudio ecológico incluyen, entre otros, la estimación del impacto de la introducción de ABRYSVO mediante la evaluación del número y la tasa de internaciones por IRAB e IRAB grave asociadas al VSR y por todas las causas (es decir, hospitalización por IRAB, hospitalización en cuidados críticos por IRAB, muerte hospitalaria por IRAB) antes y después de la introducción de ABRYSVO. En este estudio ecológico, todos los casos y tasas de IRAB y de IRAB asociados a VSR hospitalizados hasta los 24 meses de edad, en cada centro, a partir de 2016, se analizarán por semana epidemiológica y categoría de edad. Utilizaremos análisis descriptivos (incluida la visualización de datos), análisis de series temporales interrumpidas controladas (STIC) y análisis de diferencias en diferencias para evaluar el impacto poblacional de la introducción de ABRYSVO.

Este estudio incluirá información de todos los niños de hasta 24 meses de edad que cumplan los criterios de inclusión en los años posteriores a la implementación del programa ABRYSVO (2024, 2025 y 2026) y en cinco años históricos previos a la implementación de la vacunación materna con ABRYSVO (2016 a 2019, así como la temporada 2023, excluyendo los años de pandemia COVID-19). Además de comparar los años posteriores con los años anteriores a la vacunación con ABRYSVO y de comparar el grupo de edad más joven (≤ 6 meses) con los grupos de mayor edad (> 6 a ≤ 12 meses y > 12 a ≤ 24 meses), también incluiremos dos eventos (enfermedades gastrointestinales e infección del tracto urinario) de control negativos (es decir, eventos que no están causalmente relacionados con la exposición de interés) para ayudar a identificar cualquier sesgo debido a la confusión temporal.

9.2. Ámbito de estudio

Este estudio retrospectivo hospitalario se llevará a cabo en una red de investigación de centros hospitalarios independientes de Argentina^v, coordinada por el equipo del estudio i-TRIALs. Los centros incluirán hospitales públicos y privados situados en la Ciudad de Buenos Aires, la Provincia de Buenos Aires y en otras regiones del país. En el PAE se proporcionará una lista de cada sitio, así como los detalles correspondientes.

Dada la naturaleza retrospectiva de este estudio, se dio prioridad para participar en él a los centros hospitalarios que ya funcionan como unidades centinela nacionales para la vigilancia de los virus respiratorios o que cuentan con una vigilancia clínica, de laboratorio o epidemiológica sólida en Argentina, ya que toda la información necesaria para definir la IRAB está incluida en los datos recopilados para la vigilancia. Cada centro hospitalario participante realiza pruebas diagnósticas respiratorias estándar durante la temporada del VSR, utilizando técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o inmunofluorescencia indirecta (IIF). En caso de enfermedad respiratoria crítica (por ejemplo, que requiera ingreso en la unidad de

^v Para la temporada 2024 del VSR, el estudio incluirá hasta 12 centros hospitalarios en Argentina que dispongan de datos adecuados para realizar análisis retrospectivos; es posible que se agreguen otros centros para futuras temporadas del VSR.

cuidados intensivos neonatales [UCIN]/unidad de cuidados intensivos pediátricos [UCIP]; fallecidos), todos los centros utilizan la prueba PCR para determinar la etiología.

9.2.1. Criterios de inclusión

9.2.1.1. Estudio de casos y controles test negativo (CCTN)

Los participantes deben cumplir todos los criterios de inclusión para poder ser ingresados en el estudio:

1. Lactantes ≤ 9 meses (≤ 270 días) de edad en la fecha índice.^{vi}
2. Fecha índice dentro del período de recolección de datos (aproximadamente del 01 de abril al 30 de septiembre en 2024, 2025 o 2026; véase Sección 9.1.1).^{vii}
3. Hospitalizados durante al menos 24 horas con IRAB y con una muestra para VSR tomada en los 10 días anteriores y hasta 3 días posteriores al ingreso hospitalario, respetando los cuidados estándar de atención habituales..
4. Fecha de nacimiento del infante posterior al 15 de marzo de 2024 para garantizar la posibilidad de haber nacido de una persona vacunada contra ABRYSVO.

9.2.1.2. Estudio descriptivo de cohortes

Los participantes deben cumplir todos los criterios de inclusión siguientes para poder ser ingresados en el estudio:

1. Infantes ≤ 6 meses de edad hospitalizados por IRAB con prueba diagnóstica positiva para VSR.

Dado que estos son los pacientes clasificados como casos del objetivo primario del estudio de CCTN, no se aplicarán criterios de inclusión adicionales.

9.2.1.3. Estudio ecológico antes y después

Los participantes deben cumplir todos los criterios de inclusión siguientes para poder ser ingresados en el estudio:

1. Infantes ≤ 24 meses de edad en la fecha índice.^{viii}

^{vi} En la temporada del VSR de 2024, los bebés con posibilidades de nacer de un individuo vacunado con ABRYSVO alcanzarían un máximo de 5-6 meses de edad al final de la temporada del VSR, por lo que la EV más allá de esta edad solo podrá evaluarse en temporadas posteriores del VSR.

^{vii} El intervalo de tiempo del calendario de cada año puede modificarse para que coincida con la temporada epidémica real del VSR.

^{viii} Los datos para el estudio ecológico se recopilarán para todos los grupos de edad durante todo el año. Sin embargo, en los análisis de los outcomes entre los infantes ≤ 6 meses de edad, para garantizar la posibilidad de haber nacido de una persona vacunada con ABRYSVO en el periodo de tiempo posterior a la implementación de ABRYSVO (temporada de VSR de 2024 y posteriores), las fechas de nacimiento se limitarán a 1 mes después del inicio del programa de vacunación estacional de

2. Fecha índice (de hospitalización) durante los años definidos para la recolección de datos (anterior o posterior a la introducción de la vacuna ABRYSVO al calendario nacional de inmunizaciones de Argentina; véase Sección 9.1.3).^{ix}
3. Cumple ≥ 1 definición de outcome durante el periodo de recolección de datos definido.

9.2.2. Criterios de exclusión

9.2.2.1. Estudio de casos y controles test negativo (CCTN)

Los participantes que cumplan alguno de los siguientes criterios no serán incluidos en el estudio:

1. Ha recibido en algún momento desde el nacimiento, algún producto preventivo o terapéutico autorizado o en investigación contra el VSR (p. ej., palivizumab, nirsevimab, vacuna activa contra el VSR, sisunatovir).
2. Ha recibido en algún momento desde el nacimiento ≥ 1 transfusión de sangre o derivados que contengan anticuerpos (p. ej., plasma fresco congelado).
3. Nacido de una persona que recibió cualquier otra vacuna autorizada o en investigación contra el VSR durante el embarazo.
4. Nacido de una persona cuyo estado de vacunación con ABRYSVO no puede confirmarse en las fuentes de datos disponibles (véase Sección 9.3.1.2 para más detalles sobre la determinación de ABRYSVO).
5. Infantes con IRAB que requieren hospitalización por razones distintas a los criterios clínicos (p. ej., por razones sociales).

9.2.2.2. Estudio descriptivo de cohorte

No existen criterios de exclusión para este estudio.

9.2.2.3. Estudio ecológico antes- después

No existen criterios de exclusión para este estudio.

9.3. Variables

9.3.1. Estudio de casos y controles test negativo (CCTN)

9.3.1.1 Outcomes del estudio CCTN

Dada la naturaleza retrospectiva de este estudio, se dio prioridad para participar en él a los centros hospitalarios que ya funcionan como unidades centinela nacionales para la vigilancia de los virus respiratorios o que cuentan con una sólida vigilancia clínica, de laboratorio o

ABRYSVO hasta 1 mes después del final del programa de vacunación estacional de ABRYSVO (es decir, bebés con una fecha de nacimiento del 1 de abril al 31 de agosto). Se utilizará el periodo de tiempo calendario equivalente para los análisis de los infantes ≤ 6 meses de edad en las temporadas previas a la implantación de la ABRYSVO para el VSR.

^{ix} Los datos para el estudio ecológico se recopilarán durante todo el año; los análisis se limitarán a los meses epidémicos del VSR, que varían ligeramente de un año a otro.

PFIZER CONFIDENCIAL

CT24-WI-GL02-RF02 6.0 *Plantilla de protocolo de estudio no intervencionista para un estudio de recopilación de datos secundarios*

Página 37 de 67

epidemiológica en Argentina, ya que toda la información necesaria para definir IRAB está incluida en los datos recopilados para la vigilancia. La definición nacional argentina de caso de infección respiratoria aguda baja grave (IRAB Grave) se adaptó de la definición de IRA Grave (IRAG) por VSR de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

El outcome para el objetivo primario, la hospitalización por IRAB en infantes desde el nacimiento hasta los 6 meses de edad (≤ 180 días después del nacimiento), se definirá como:

- Infección respiratoria definida por tos o dificultad para respirar; y
- Inicio de los síntomas en los últimos 10 días; y
- Hospitalización basada en criterios clínicos o razones médicas
- Y uno de los siguientes:
 - Taquipnea (frecuencia respiratoria ≥ 60 RPM para < 2 meses de edad [< 60 días de edad], frecuencia respiratoria ≥ 50 RPM para 2 - < 12 meses de edad; cualquier duración)
 - SpO₂ < 95 %
 - Tiraje

Casos: Para el objetivo primario se considerarán casos a los infantes que cumplan la definición (hospitalizado por IRAB) y que hayan tenido una confirmación por laboratorio, a través de prueba diagnóstica positiva para VSR (IFI o PCR)^x de una muestra respiratoria tomada en los 10 días previos y o hasta 3 días posteriores del ingreso hospitalario.

Controles: Para el objetivo primario se considerarán controles a los infantes que cumplan la definición (hospitalizado por IRAB) y que hayan tenido una confirmación por laboratorio a través de una prueba diagnóstica negativa para VSR negativa (PCR) a partir de una muestra respiratoria tomada en los 10 días previos y hasta 3 días posteriores al ingreso hospitalario. En los análisis de sensibilidad, se excluirán del grupo de control a los infantes que den positivo para HMPV o que den positivo a otros virus respiratorios prevenibles por vacunación (es decir, gripe, COVID-19); sin embargo, esto se determinará tras una evaluación posterior de la disponibilidad de datos (los detalles se proporcionarán en el PAE).

El outcome para el objetivo secundario clave, la hospitalización por IRAB grave en los infantes desde el nacimiento hasta los 6 meses de edad (≤ 180 días después del nacimiento), se definirá como:

- Cualquier infante hospitalizado por IRAB (según la definición anterior); y uno de los siguientes:

^x Los centros hospitalarios pueden utilizar la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o inmunofluorescencia indirecta (IIF) para realizar pruebas de detección del VSR en muestras respiratorias de infantes hospitalizados con IRAB. A todos los infantes que ingresen en cuidados intensivos (unidad de cuidados intensivos neonatales [UCIN] o unidad de cuidados intensivos pediátricos [UCIP]) se les realizarán pruebas del VSR mediante PCR.

- Requiere ventilación mecánica u oxígeno de alto flujo^{xi}
- SpO2 <90 %^{xii}
- Ingreso en la UCIN/UCIP durante >4 horas
- Falta de respuesta/inconsciencia

Casos: Los casos para el objetivo secundario clave serán los infantes que cumplan la definición (hospitalizado por IRAB grave) y que hayan tenido una prueba diagnóstica (IFI o PCR) positiva del VSR (confirmada por laboratorio)^{xiii} en una muestra respiratoria tomada en los 10 días previos y hasta 3 días posteriores al ingreso hospitalario.

Controles: Los controles para el objetivo secundario clave serán los infantes que cumplan la definición (hospitalizado por IRAB grave) y que hayan tenido una prueba diagnóstica negativa (PCR) para VSR (confirmada por laboratorio) en una muestra respiratoria tomada en los 10 días previos y hasta 3 días posteriores al ingreso hospitalario.

Las definiciones detalladas de los outcomes restantes para el estudio CCTN (es decir, muerte intrahospitalaria ocurrida ≤180 días después del nacimiento, hospitalización por IRAB asociada al HMPV) se proporcionarán en el PAE.

9.3.1.2. Estudio CCTN Exposición

La exposición del estudio serán los antecedentes de vacunación materna con la vacuna ABRYSVO de Pfizer durante el embarazo. Los infantes se considerarán expuestos si su madre biológica tiene documentada la aplicación de ABRYSVO ≥14 días antes de la fecha de nacimiento del infante. Los infantes nacidos de personas que no recibieron ABRYSVO durante el embarazo se considerarán no expuestos. Los bebés nacidos de personas que recibieron la vacuna ABRYSVO <14 días antes del parto se excluirán de los análisis principales, pero podrán incluirse en los análisis de sensibilidad (los detalles se proporcionarán en el PAE).

La fecha de vacunación con ABRYSVO durante el embarazo, en combinación con la fecha de nacimiento del infante y la edad gestacional al nacer, se utilizarán para obtener la edad gestacional (en días) en la que se recibió ABRYSVO. La fecha de vacunación ABRYSVO durante el embarazo y la fecha de nacimiento del infante se utilizarán para obtener el intervalo de tiempo (en días) entre la vacunación y el nacimiento.

Los datos sobre la vacunación materna con ABRYSVO durante el embarazo se obtendrán de los registros médicos de los infantes o maternos (si están disponibles). Esto se complementará

^{xi} Los infantes que reciban oxígeno de alto flujo para prevenir la progresión de la enfermedad (en contraposición al tratamiento de la IRAB grave) no serán considerados como casos (de hospitalización por IRAB grave) si no presentan alguno de los otros criterios; los registros serán revisados y adjudicados por los médicos del estudio (los detalles se proporcionarán en el PAE).

^{xii} En los análisis de sensibilidad, se utilizará un umbral alternativo de SpO2 <93%.

^{xiii} Los centros hospitalarios pueden utilizar la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o inmunofluorescencia indirecta (IIF) para realizar pruebas de detección del VSR en muestras respiratorias de infantes hospitalizados con IRAB. En los infantes que ingresen en cuidados intensivos (unidad de cuidados intensivos neonatales [UCIN] o unidad de cuidados intensivos pediátricos [UCIP]) se les realizarán pruebas del VSR mediante PCR.

con información del registro NOMIVAC para garantizar la determinación precisa del estado de vacunación. Los datos de vacunación son registrados por médicos, enfermeros, vacunadores y epidemiólogos tanto para la información médica rutinaria como para la vigilancia epidemiológica. Además del registro NOMIVAC, la información sobre vacunación suele corroborarse durante la hospitalización de los infantes mediante la comprobación de la cartilla de vacunación materna.

9.3.1.3. Covariables del estudio CCTN

Los factores a nivel individual que deben considerarse como covariables en función de su asociación con el riesgo de enfermar por VSR o con el estado de vacunación materna, se enumeran en Tabla 2. Las variables incluirán, entre otras: características sociodemográficas, historial médico materno e infantil. También incluiremos en el análisis, el tiempo del como covariable para tener en cuenta el momento de ocurrencia de los eventos en relación con la introducción de la vacuna y los picos estacionales del VSR.

En el PAE se proporcionará una lista completa de variables para su posible inclusión como variables descriptivas de referencia o como posibles variables de confusión o estratificación en los análisis estadísticos.

Tabla 2. Covariables

Categoría	Detalle
Información sociodemográfica y general de la madre y el bebé	- Fecha índice (es decir, fecha de hospitalización por IRAB) - Edad del infante (días) al momento de hospitalización - Fecha de nacimiento del infante - Edad gestacional al nacer - Sexo Edad materna en el momento del nacimiento del infante (años) - Hospital y provincia - Tipo de cobertura médica - Zona de residencia (urbana frente a rural)
Historial médico materno	- Otras vacunas recibidas durante el embarazo en relación con ABRYSVO: - Gripe: concurrente (el mismo día); en las 2 semanas anteriores o posteriores; N/A ^a - dTap: concurrente (el mismo día); en las 2 semanas anteriores o posteriores; N/A ^a - COVID-19: concurrente (el mismo día); dentro de las 2 semanas anteriores o posteriores; N/A ^a - Semana gestacional de vacunación materna con ABRYSVO
Historial médico infantil	Peso al nacer

PFIZER CONFIDENCIAL

CT24-WI-GL02-RF02 6.0 *Plantilla de protocolo de estudio no intervencionista para un estudio de recopilación de datos secundarios*
Página 40 de 67

ABRYSVO
C3671068 PROTOCOLO DE ESTUDIO OBSERVACIONAL
Versión 2.0_Final, 17 de julio de 2024

Categoría	Detalle
	● Trastornos metabólicos ● Anomalías congénitas (por ejemplo, cardiopatía hemodinámicamente significativa) ● Antecedentes de un episodio previo de bronquiolitis ● Semana epidemiológica de inicio de los síntomas ● Tipo de lactancia al momento de hospitalización ○ Lactancia materna exclusiva: Solo lactancia materna excluyendo otros líquidos, leche y alimentos ○ Lactancia parcial: lactancia materna e ingesta de otros líquidos, leche y alimentos ○ Alimentación artificial: ingesta de otras leches o alimentos distintos de la leche materna ● Prescripción de antibióticos durante la hospitalización ○ No ○ 1 antibiótico ○ 2 antibióticos ○ >2 antibióticos ● Exposición al humo de cigarrillo pasivo

^a N/A: la administración de otra vacuna fue >2 semanas antes/después de ABRYSVO o no se recibió ninguna otra vacuna durante el embarazo.

9.3.2. Estudio descriptivo de cohortes

9.3.2.1. Resultados del estudio de cohortes

Los outcomes exploratorios que se evaluarán en este estudio descriptivo de infantes ≤ 6 meses (≤ 180 días) hospitalizados con IRAB asociada al VSR incluyen la hospitalización grave (descrita anteriormente en la Sección 9.3.1.1 para el estudio CCTN), la mortalidad hospitalaria (muerte antes del alta hospitalaria) y el uso de recursos sanitarios (días de hospitalización, días de ventilación mecánica o terapia con oxígeno de alto flujo, días de uso de antibióticos, número de antibióticos diferentes utilizados).

9.3.2.2. Estudio de cohortes Exposición

La misma exposición descrita anteriormente en Sección 9.3.1.2 para el estudio CCTN se utilizará con fines descriptivos para este estudio.

9.3.2.3. Covariables del estudio de cohortes

Las mismas covariables enumeradas anteriormente en Tabla 2 para el estudio CCTN estarán disponibles a efectos descriptivos para este estudio.

PFIZER CONFIDENCIAL

CT24-WI-GL02-RF02 6.0 Plantilla de protocolo de estudio no intervencionista para un estudio de recopilación de datos secundarios

Página 41 de 67

9.3.3. Antes y después ecológico

9.3.3.1. Resultados del estudio ecológico

Se recolectarán los datos de laboratorio de VSR en todos los centros, según el tipo de test diagnóstico (PCR, IIF, etc.).

Hay dos categorías principales de outcomes que son de interés en este estudio ecológico: (1) internaciones por IRAB asociados al VSR y (2) internaciones por IRAB (es decir, hospitalización por IRAB, hospitalización en unidades de cuidados críticos por IRAB, mortalidad hospitalaria por IRAB) por todas las causas. También se incluirán dos eventos como grupo control negativo (es decir, resultados que no están relacionados causalmente con la exposición de interés, infecciones gastrointestinales e infecciones del tracto gastrointestinal, para ayudar a identificar cualquier sesgo debido a la confusión relacionada con la temporalidad). Como se describe con más detalle en la sección de análisis de este protocolo (Sección 9.7.3), estos outcomes se medirán entre todos los niños ≤ 24 meses de edad que cumplan los criterios de inclusión para este estudio.

Los outcomes asociados al VSR se definirán utilizando los outcomes de laboratorio positivos para VSR combinados con los códigos de diagnóstico de la Clasificación Internacional de Enfermedades, Décima Revisión, Modificación Clínica (CIE-10-CM), asignados durante las hospitalizaciones en el periodo de tiempo de recolección de datos definido para este estudio. Las pruebas diagnósticas positivas para VSR se atribuirán a la hospitalización si la fecha de recolección de la muestra se dio dentro de los 10 días previos y hasta los 3 días posteriores al ingreso hospitalario. Las definiciones de los outcomes asociados al VSR se proporcionan en Tabla 3 a continuación.

Los outcomes respiratorios por todas las causas se definirán utilizando los códigos de diagnóstico CIE-10-CM asignados durante la internación en el periodo de tiempo de recolección de datos definido para este estudio. Las definiciones de los outcomes respiratorios por todas las causas se proporcionan en Tabla 3 a continuación.

ABRYSVO
C3671068 PROTOCOLO DE ESTUDIO OBSERVACIONAL
Versión 2.0_Final, 17 de julio de 2024

Tabla 3. Definiciones de los outcomes respiratorios asociados a VSR y por todas las causas para el estudio ecológico retrospectivo antes-después

Outcomes	Definición
Outcomes asociados a VSR	
Hospitalizaciones asociadas a VSR	Hospitalización por VSR confirmada por laboratorio durante la temporada de VSR
Hospitalizaciones por IRAB asociadas al VSR	Hospitalización por VSR confirmada por laboratorio durante la temporada de VSR+ código ICD-10-CM para IRAB ^a
Hospitalizaciones en unidades cuidados críticos (UCIN, UCIP) por IRAB asociada al VSR	Hospitalización en unidades de cuidados críticos por VSR confirmada por laboratorio durante la temporada de VSR+ código CIE-10-CM para IRAB ^a
Muertes hospitalarias por IRAB asociadas a VSR	Hospitalización por VSR confirmada por laboratorio durante la temporada de VSR + código ICD-10-CM para IRAB ^a + muerte antes del alta hospitalaria
Outcomes respiratorios por todas las causas	
Hospitalizaciones por IRAB por todas las causas	Hospitalización durante la temporada del VSR+ código CIE-10-CM para IRAB ^a
Hospitalizaciones en unidades de cuidados críticos por todas las causas IRAB (UCIN, UCIP)	Hospitalización en unidades de cuidados críticos durante la temporada del VSR+ código CIE-10-CM para IRAB ^a
Muertes hospitalarias por IRAB por todas las causas	Hospitalización durante la temporada del VSR+ código CIE-10-CM para IRAB ^a + muerte antes del alta hospitalaria
Outcomes de control negativos	
Enfermedades infecciosas intestinales	Hospitalización durante la temporada del VSR+ código CIE-10-CM para enfermedad infecciosa intestinal (A00-A09)
Infecciones urinarias	Hospitalización durante la temporada del VSR + código CIE-10-CM para infección del tracto urinario (ITU) ^b
Denominador	
Hospitalizaciones por todas las causas	Hospitalización durante la temporada del VSR por cualquier causa (no se requieren códigos CIE-10-CM)

^a Los códigos CIE-10-CM para la IRAB se facilitarán en el PAE.

^b Los códigos CIE-10-CM para la IU se facilitarán en el PAE.

PFIZER CONFIDENCIAL

CT24-WI-GL02-RF02 6.0 Plantilla de protocolo de estudio no intervencionista para un estudio de recopilación de datos secundarios

Página 43 de 67

9.3.3.2. Estudio ecológico Exposición

Se trata de un estudio ecológico de antes-después que utiliza datos agregados a nivel de población, no de un estudio a nivel individual; como tal, la "exposición" de interés es el tiempo antes de la implementación de ABRYSVO (es decir, las temporadas VSR pre- ABRYSVO: 2016 a 2019, así como la temporada 2023) y el tiempo después de la implementación de ABRYSVO (es decir, las temporadas VSR post-ABRYSVO: 2024, 2025 y 2026). A pesar de que este tipo de diseño no utiliza directamente el estado de vacunación materna con ABRYSVO en el análisis, obtendremos estimaciones a nivel poblacional de la cobertura de vacunación materna ABRYSVO en la población objetivo para cada centro hospitalario con el fin de contextualizar los hallazgos de este estudio.

9.3.3.3. Covariables del estudio ecológico

Dado que se trata de un estudio ecológico del tipo antes y después que utiliza datos agregados a nivel de población y no de un estudio a nivel individual, es poco probable que los factores a nivel individual introduzcan un sesgo de confusión.¹⁷ No obstante, pueden incluirse dos variables en los modelos de regresión del estudio ecológico para captar cambios a lo largo del tiempo: el tipo de prueba diagnóstica para VSR y la cobertura de la vacunación con ABRYSVO (estimada a partir de los controles CCTN).

9.4. Fuentes de datos

Se trata de un estudio retrospectivo de análisis de bases de datos sanitarios existentes recopilados durante la atención clínica rutinaria respetando los estándares de atención habituales; no se enrolará activamente a ningún participante y no se recopilará ningún dato primario fuera de la atención estándar. Los datos del estudio se recolectarán a partir de registros electrónicos, en papel o de laboratorio de los centros hospitalarios participantes y del SNVS 2.0 y se complementarán con información del registro NOMIVAC, para garantizar la determinación completa del estado de vacunación materna con ABRYSVO.

Para el estudio de CCTN retrospectivo y el estudio de cohorte descriptivo retrospectivo, se incluirá información sobre el estado de vacunación materna con ABRYSVO y fecha de vacunación, resultados de laboratorio y tipo de test utilizado, comorbilidades infantiles, la utilización previa de asistencia sanitaria, otras vacunas recibidas durante el embarazo, datos demográficos etc. Los datos del estudio de cada centro hospitalario participante se cargarán de forma anónima en un formulario de informe de casos (CRF) específico para este estudio, tras lo cual se cargarán en la base de datos centralizada del estudio en i-TRIALS. Para la anonimización, cada participante tendrá un código específico. Solo los investigadores del sitio podrán vincular el código con el participante. Los códigos se conformarán con tres letras que representarán a cada centro, seguidas de tres números consecutivos (por ejemplo, XXX001).

Adicionalmente se podrá cargar una copia digital del formulario de recolección de datos en el CRF, garantizando el ocultamiento de datos personales del participante.

Para el estudio retrospectivo ecológico del antes-después, los datos recolectados de estas fuentes de datos incluirán el número y tasa de hospitalizaciones por infecciones respiratorias agudas bajas asociados al VSR y por todas las causas en niños ≤ 24 meses de edad (desglosados

PFIZER CONFIDENCIAL

CT24-WI-GL02-RF02 6.0 Plantilla de protocolo de estudio no intervencionista para un estudio de recopilación de datos secundarios

Página 44 de 67

ABRYSVO
C3671068 PROTOCOLO DE ESTUDIO OBSERVACIONAL
Versión 2.0_Final, 17 de julio de 2024

por grupo de edad, tiempo y centro hospitalario). Los datos de cada centro hospitalario participante se cargarán en un formulario de notificación de casos (CRF) específico para este estudio, tras lo cual los datos se cargarán en la base de datos centralizada del estudio en i-TRIALS (tenga en cuenta que el CRF y la base de datos centralizada del estudio para este estudio ecológico diferirán del estudio CCTN).

Todos los datos cargados serán sujetos a controles de calidad. El equipo i-TRIALS realizará chequeos de rango y coherencia para todos los datos que se vayan a evaluar. Estas podrían incluir la búsqueda de información sobre la utilización de recursos sanitarios tras el fallecimiento, procedimientos codificados en hospitales que no los realizan, valores de laboratorio atípicos y otras evaluaciones. El total de los datos del estudio se presentarán en reuniones de equipo periódicas y los investigadores y bioestadísticos realizan exámenes adicionales para detectar otros posibles errores. Los datos o resultados aberrantes se examinarán para determinar si se deben a errores de extracción de datos o de carga, y los esfuerzos para resolver los problemas sistemáticos que conducen a errores se producirán lo antes posible tras su descubrimiento y continuarán hasta su resolución. Estos procedimientos de control de calidad se documentarán, proporcionando un rastro auditable.

Una vez que se hayan extraído todos los datos necesarios para el estudio y se hayan sometido a medidas de control de calidad, se congelará la base de datos centralizada del estudio en i-TRIALS y se realizarán copias de archivo de cada conjunto de datos por separado. La garantía y la mejora continua de la calidad de los datos son una prioridad absoluta. El equipo de i-TRIALS responderá con prontitud a cualquier consulta de Pfizer sobre la calidad de los datos siempre y cuando se identifique algún problema.

PFIZER CONFIDENCIAL

CT24-WI-GL02-RF02 6.0 *Plantilla de protocolo de estudio no intervencionista para un estudio de recopilación de datos secundarios*
Página 45 de 67

9.5. Tamaño del estudio

Dado que este estudio retrospectivo se llevara a cabo en simultaneo con la introducción de ABRYSVO en Argentina, resulta difícil estimar el número exacto de casos y controles previstos. Se incluirán los datos de todos los infantes que cumplan los criterios de inclusión para el estudio de CCTN (casos y controles), por lo que los cálculos del tamaño muestral realizados a continuación tienen como objetivo determinar los tamaños mínimos de muestra deseables para evaluar la efectividad de ABRYSVO, y no como criterio final para incluir a los infantes en el estudio. La descripción y los cálculos que figuran a continuación son provisionales, a la espera de las actualizaciones de los centros hospitalarios participantes. Estas estimaciones se actualizarán en el PAE.

Los cálculos del tamaño de la muestra basados en la precisión se basaron en el endpoint primario del estudio de CCTN. En concreto, el cálculo del tamaño muestral se basó en la aproximación normal de la forma logarítmica del OR, que es la relación de las chances de vacunación materna con ABRYSVO durante el embarazo entre los casos y controles, sin ajustar y ajustada por variables potencialmente confundidoras $VE = (OR \text{ ajustada} - 1) \times 100 \%$.

El endpoint primario es la VE de la vacunación materna con ABRYSVO durante el embarazo para prevenir la hospitalización por IRAB asociada al VSR en los infantes desde el nacimiento hasta los 6 meses (≤ 180 días) de edad. El tamaño muestral para este endpoint se calculó asumiendo una EV $> 65 \%$, dado un ratio mínimo entre casos y controles de 1:1, un nivel de significación $\alpha = 0,05$ para una prueba de dos colas, una prevalencia de vacunación materna entre los controles del 30 % y una precisión del OR relativo de 0,44.^{xiv}

El número estimado de casos para la EV no ajustada es de 149, por lo que el tamaño estimado global de la muestra será de $149 + 149 = 298$. El tamaño necesario de la muestra dependerá, en última instancia, del cociente real entre casos y controles, de la aceptación de la vacuna y de la EV. Al tratarse de un estudio multivariable que tiene en cuenta factores de confusión y las interacciones, el ajuste del tamaño de la muestra podría realizarse estimando la correlación entre las covariables tenidas en cuenta y la variable de exposición.

Tabla 4 muestra el número de casos necesarios para un intervalo de confianza (IC) de dos colas del 95 %, considerando un aumento del tamaño de la muestra debido a una inflación de la varianza del 15 % para cada una de las diez covariables asumidas. Este enfoque conservador supone que todas las covariables incluidas en los modelos finales son factores de confusión moderados y que solo se incluye en el estudio un control por cada caso. El escenario base incluye la detección de una OR ajustada de 0,35 con una exposición a la vacuna de 0,3 entre los controles, lo que requeriría recopilar información de al menos 627 casos, con uno.

^{xiv} Lwanga, S.K. y Lemeshow, S. Determinación del tamaño de la muestra en estudios sanitarios: Un manual práctico. OMS, 1991.

ABRYSVO
C3671068 PROTOCOLO DE ESTUDIO OBSERVACIONAL
Versión 2.0_Final, 17 de julio de 2024

Tabla 4. Tamaño muestral mínimo para el objetivo principal del diseño de CCTN

		Probabilidades esperadas								
		0,1	0,15	0,2	0,25	0,3	0,35	0,4	0,45	0,5
Captación de vacunas	0,1	4766	3382	2686	2274	1994	1796	1647	1533	1440
	0,2	2233	1614	1307	1125	999	914	850	797	757
	0,3	1392	1036	858	748	680	627	591	562	538
	0,4	983	752	639	570	526	494	469	453	441
	0,5	744	591	518	473	445	425	413	401	392

9.6. Gestión de datos

Las actividades de gestión de datos incluyen el funcionamiento y el mantenimiento del sistema, la seguridad, la especificación de datos, la programación, la validación de sistemas y datos, la secuenciación de pasos y eventos operativos, la garantía de calidad / el control de calidad y las copias de seguridad de los datos.

El equipo del estudio tendrá reuniones internas semanales cuyo objetivo principal girará en torno a la garantía de calidad. Las reuniones brindarán a los programadores y analistas la oportunidad de informar al equipo científico de su trabajo en curso y de debatir cualquier posible problema. El equipo mantendrá registros internos de gestión de datos para realizar un seguimiento de las actividades de gestión de datos y de las comunicaciones importantes con el personal interno o con Pfizer.

En general, se utilizarán las reuniones internas del equipo para gestionar las tareas. Se utilizarán procesos de revisión interna y reuniones de equipo para supervisar el rendimiento. Se utilizarán actas, órdenes del día, informes de progreso, reuniones, correos electrónicos y herramientas de calendario para gestionar y garantizar la calidad del proyecto. Para la comunicación interna se utilizarán las reuniones de equipo, el correo electrónico, las conferencias telefónicas y los informes de progreso. En coordinación con Pfizer, se elaborará un plan escrito en el que se detallarán los resultados y los plazos previstos. El seguimiento de los entregables del proyecto será un punto permanente del orden del día de las reuniones.

Cualquier problema o riesgo se planteará en nuestras reuniones internas periódicas de equipo y se elevará a Pfizer según sea necesario. El equipo directivo debatirá soluciones a los problemas y formas de mitigar los riesgos. Se utilizarán el correo electrónico y los informes de progreso para comunicarse de forma proactiva con Pfizer en relación con cualquier riesgo u obstáculo previsto para el proyecto.

PFIZER CONFIDENCIAL

CT24-WI-GL02-RF02 6.0 *Plantilla de protocolo de estudio no intervencionista para un estudio de recopilación de datos secundarios*
Página 47 de 67

9.6.1. Formularios de informe de casos/herramientas de recolección de datos/registro electrónico de datos

Tal y como se utiliza en este protocolo, debe entenderse que el término CRF se refiere a un formulario en papel o a un registro electrónico de datos, o a ambos, dependiendo del método de recogida de datos utilizado en este estudio.

Es necesario cumplimentar un CRF por cada participante incluido. Un miembro del equipo del estudio i-TRIALS se asegurará de que los CRF se almacenen de forma segura en el sitio i-TRIALS designado en formato electrónico encriptado o en papel y estarán protegidos por contraseña o asegurados en una sala cerrada para evitar el acceso de terceros no autorizados.

El equipo de i-TRIALS tiene la responsabilidad última de la recolección y notificación de todos los datos clínicos, de seguridad y de laboratorio introducidos en los CRF y en cualquier otro formulario de recolección de datos (documentos fuente) y de garantizar que sean precisos, auténticos/originales, atribuibles, completos, coherentes, legibles, oportunos (contemporáneos), perdurables y disponibles cuando se requieran. El investigador o un miembro autorizado del personal de i-TRIALS debe firmar los CRF para confirmar que la información que contienen los mismos es verdadera. Cualquier corrección de las cargas realizadas en los CRF o en los documentos fuente debe estar fechada, rubricada y explicada (si es necesario) y no debe ocultar la carga original.

Los documentos fuente son la historia clínica del hospital o del médico, el sistema nacional de vigilancia (SNVS 2.0) y el registro NOMIVAC. En estos casos, los datos recogidos en los CRF deben coincidir con los de las historias clínicas o con el registro nacional oficial de vacunación.

9.6.2. Conservación de registros

Para permitir las evaluaciones o inspecciones/auditorías de las autoridades reguladoras o de Pfizer, el investigador se compromete a mantener registros, incluida la identidad de todos los participantes (información suficiente para vincular los registros, por ejemplo, los CRF y los registros hospitalarios), copias de todos los CRF, formularios de informes de seguridad, documentos fuente, registros detallados de la disposición del tratamiento y documentación adecuada de la correspondencia pertinente (por ejemplo, cartas, actas de reuniones e informes de llamadas telefónicas). Los registros deben ser conservados por i-TRIALS de acuerdo con la normativa local o como se especifique en el acuerdo del estudio clínico (clinical study agreement, CSA), lo que sea más largo. El equipo de i-TRIALS debe asegurarse de que los registros se sigan almacenando de forma segura mientras se conserven.

Si, por cualquier motivo, i-TRIALS no puede seguir conservando los registros del estudio durante el periodo requerido (por ejemplo, jubilación, traslado), se deberá notificar de forma prospectiva a Pfizer. Los registros del estudio deben transferirse a una persona designada aceptable para Pfizer, como otro investigador, otra institución o a un tercero independiente dispuesto por Pfizer.

Los registros del estudio deben conservarse durante un mínimo de 15 años tras la finalización o discontinuación del estudio, a menos que i-TRIALS y Pfizer hayan acordado expresamente

PFIZER CONFIDENCIAL

CT24-WI-GL02-RF02 6.0 *Plantilla de protocolo de estudio no intervencionista para un estudio de recopilación de datos secundarios*
Página 48 de 67

un período de conservación diferente mediante un acuerdo escrito por separado o según lo exijan las normativas locales aplicables.

El investigador debe obtener el permiso escrito de Pfizer antes de deshacerse de cualquier registro, incluso si se han cumplido los requisitos de conservación.

9.7. Análisis de datos

La metodología detallada para el resumen y análisis estadístico de los datos recolectados en este estudio se documentará en un plan de análisis estadístico (Statistical Analysis Plan, PAE), que será fechado, archivado y mantenido por el patrocinador. El PAE puede modificar los planes esbozados en el protocolo; cualquier modificación importante de las definiciones de los endpoints primarios o de sus análisis se reflejará en una enmienda del protocolo.

9.7.1. Análisis del estudio CCTN

9.7.1.1. Análisis descriptivos del estudio CCTN

Las características basales de la población de estudio se describirán por estado de caso/control y por estado de exposición. Diferencias de medias estandarizadas se utilizarán para comparar las distribuciones (las diferencias absolutas $>0,10$ se considerarán significativas). Se utilizarán gráficos de barras para mostrar el mes de recolección de la muestra y el mes de nacimiento por estado de caso/control para garantizar la comparabilidad con respecto al tiempo.

9.7.1.2. VE cruda (sin ajustar) del estudio de CCTN

Para todos los objetivos, se utilizará un modelo de regresión logística para comparar las chances de vacunación materna ABRYSVO durante el embarazo entre los casos (VSR positivos) y los controles (VSR negativos), generando un odds ratio (OR), e intervalos de confianza (IC) del 95 %. La EV cruda se calculará como $(1-OR) \times 100 \%$.

9.7.1.3. EV ajustada del estudio del CCTN

Para todos los objetivos, se utilizará la regresión logística multivariable para calcular un OR ajustado, a partir del cual se obtendrán las estimaciones finales de la EV, ajustadas por posibles factores de confusión, según la fórmula: $EV = (1-aOR) \times 100 \%$. La lista de variables confundidoras que se incluirán en los modelos ajustados se describirán en el PAE (basándose en la lista de variables disponibles proporcionada en la Tabla 2). Brevemente, se identificarán *a priori* las variables específicas para su inclusión en los modelos de regresión logística multivariable (p. ej., mes de nacimiento, temporada del VSR), mientras que otras variables (p. ej., edad materna, comorbilidades del infante) se evaluarán para su posible inclusión en los modelos multivariados. El efecto del centro hospitalario se incluirá en los modelos como efecto aleatorio, para tener en cuenta la correlación intraclase entre los infantes hospitalizados en el mismo centro. Los métodos basados en la puntuación de propensión (por ejemplo, la ponderación de la probabilidad inversa del tratamiento, derivada de las puntuaciones de propensión) pueden considerarse una alternativa al ajuste multivariable para tener en cuenta el sesgo de factores de confusión; esto se detallará en el PAE.

En los objetivos secundarios y exploratorios, la EV de la vacunación con ABRYSVO durante el embarazo para prevenir la hospitalización por IRAB asociada al VSR entre los infantes

PFIZER CONFIDENCIAL

CT24-WI-GL02-RF02 6.0 Plantilla de protocolo de estudio no intervencionista para un estudio de recopilación de datos secundarios
Página 49 de 67

desde el nacimiento hasta los 6 meses de edad se estratificará en función de varias características:

- Edad gestacional en el momento de la vacunación (por ejemplo, 32.0 a 33.6 semanas; 34.0 a 36.6 semanas);
- Tiempo transcurrido desde la vacunación hasta el nacimiento (por ejemplo, 14- <42 días; ≥42 días);
- Coadministración de otra(s) vacuna(s) recomendada(s) rutinariamente en el embarazo en relación con ABRYSVO (por ejemplo, concurrente; en las 2 semanas anteriores o posteriores; N/A);
- La edad del infante al momento de hospitalización (por ejemplo, ≤90 días después del nacimiento; de >90 a ≤180 días después del nacimiento); y
- Tipo de la lactancia al momento de la hospitalización (p. ej., lactancia materna exclusiva; lactancia materna parcial; alimentación artificial).

En los análisis principales, se excluirán los infantes nacidos de individuos que recibieron ABRYSVO antes de las <32.0 semanas o luego de las >36.6 semanas de gestación; sin embargo, estos infantes se incluirán en el análisis de sensibilidad. Otros análisis de sensibilidad potenciales incluyen: incluir a los infantes nacidos de personas que recibieron ABRYSVO durante el embarazo <14 días antes del parto, excluir a los controles negativos del VSR que son positivos al HMPV, excluir a los controles negativos del VSR que dan positivo a otros virus respiratorios prevenibles por vacunación (es decir, gripe, COVID-19), utilizar una definición modificada para el objetivo secundario clave para facilitar una comparación más estrecha con la definición de MATISSE (es decir, el análisis principal para este outcome se basará en una definición que utiliza SpO₂ <90 % que es clínicamente relevante en Argentina,¹⁸ sin embargo, en un análisis de sensibilidad, se utilizará el umbral de SpO₂ <93 %, como se utilizó en MATISSE⁷).

En el PAE se ofrecerán más detalles sobre la metodología estadística de los análisis principales y los análisis de sensibilidad.

9.7.2. Análisis descriptivos del estudio de cohortes

El estudio de cohortes descriptivo retrospectivo se llevará a cabo entre los infantes hospitalizados ≤6 meses de edad con IRAB positiva para VSR (es decir, los infantes clasificados como casos del objetivo primario del estudio CCTN). Se describirán las características (edad al momento de la hospitalización, sexo, edad gestacional al nacer, peso al nacer, presencia de comorbilidades [trastornos metabólicos, anomalías congénitas]), momento (mes natural del nacimiento, mes hospitalización, estación del VSR del evento índice), gravedad/características clínicas (hospitalizaciones en cuidados críticos [UCIN, UCIP], necesidad de ventilación mecánica, muerte hospitalaria, coinfección respiratoria), y uso de recursos de salud durante la hospitalización (días de hospitalización, días de requerimiento de ventilación mecánica u oxigenoterapia de alto flujo, días de uso de antibióticos, cantidad de antibióticos indicados) global y estratificados según el estado de vacunación materna con ABRYSVO. Entre los infantes nacidos de personas que recibieron la vacuna ABRYSVO

PFIZER CONFIDENCIAL

CT24-WI-GL02-RF02 6.0 Plantilla de protocolo de estudio no intervencionista para un estudio de recopilación de datos secundarios
Página 50 de 67

durante el embarazo (es decir, los casos en hijos de personas vacunadas *-breakthrough cases-*), se describirán la edad gestacional en el momento de la vacunación ABRYSVO y el intervalo de tiempo desde la vacunación hasta el nacimiento.

Todos los datos se resumirán mediante estadísticas descriptivas. Para las variables categóricas, se utilizarán frecuencias y el porcentaje de niños en cada categoría. Para las variables continuas, los datos se presentarán como medias (con desviaciones estándar [standard deviation, SD]) y medianas (con cuartiles primero [Q1] y tercero [Q3]).

9.7.3. Análisis ecológicos del estudio antes-después

Se analizará el impacto de la vacunación materna con vacuna ABRYSVO durante el embarazo en Argentina a lo largo de múltiples temporadas del VSR, tanto antes como después de la implementación de la vacunación universal para embarazadas con ABRYSVO. Estos análisis comenzarán en la temporada 2024 de VSR y continuarán en las futuras temporadas de VSR (2025 y 2026) comparados con varias temporadas previas a la implementación de la estrategia de vacunación ABRYSVO. Estos análisis descriptivos se producirán lo más cerca posible al "tiempo real". También se llevarán a cabo los STIC una vez que haya un número suficiente de puntos temporales posteriores a la introducción de la vacuna (esto se describirá detalladamente en el PAE).¹⁷

A pesar de que este tipo de diseño de estudio ecológico no utiliza directamente el estado de vacunación materna ABRYSVO en el análisis, se obtendrán estimaciones a nivel poblacional de la cobertura de vacunación materna ABRYSVO en la población objetivo para cada centro hospitalario con el fin de contextualizar los hallazgos de este estudio. Los centros hospitalarios con una baja cobertura de ABRYSVO en su población objetivo podrán excluirse inicialmente de los análisis ecológicos hasta que la cobertura alcance un nivel preespecificado (que se definirá con más detalle en el PAE).

9.7.3.1. Análisis descriptivos ecológicos

Se describirá el número y la tasa (calculados utilizando la información del denominador basada en las hospitalizaciones de cada centro) de cada outcome entre los infantes ≤ 6 meses de edad durante las temporadas de VSR posteriores a la implementación de ABRYSVO (temporadas de VSR de 2024, 2025 y 2026^{xv}) en general, y por semana epidemiológica, mes, grupo de edad del infante (p. ej., de 0 a ≤ 2 meses, de >2 a ≤ 4 meses, de >4 a ≤ 6 meses) y centro hospitalario.

Si bien los infantes ≤ 6 meses de edad durante las temporadas VSR posteriores a la implementación de ABRYSVO tienen la oportunidad de estar protegidos por la vacunación materna ABRYSVO, los infantes >6 meses de edad durante las temporadas VSR anteriores a la implementación de ABRYSVO no la tienen. Por lo tanto, para proporcionar un grupo de comparación, se describirán de forma similar cada resultado del estudio entre los infantes >6 meses de edad durante cinco temporadas de VSR previas a la implementación de ABRYSVO en general, y por semana epidemiológica, año (2016 a 2019, 2023), mes, grupo de edad del infante (por ejemplo, de 0 a ≤ 2 meses, de >2 a ≤ 4 meses, de >4 a ≤ 6 meses) y centro

^{xv} Y más allá de 2026, si se añaden futuras temporadas de VSR en una enmienda.

hospitalario. Para este grupo de edad, las fechas de nacimiento se limitarán a 1 mes después del inicio hasta 1 mes después del final de implementación de la estrategia de vacunación estacional con ABRYSVO (es decir, infantes con una fecha de nacimiento del 1 de abril al 31 de agosto) para garantizar la posibilidad de haber tenido un hijo de una persona vacunada con ABRYSVO en temporadas de VSR posteriores a la implementación de ABRYSVO. Se utilizará el período de tiempo equivalente para los infantes >6 meses de edad en las temporadas del VSR previas a la implantación de ABRYSVO.

Se calcularán los cambios proporcionales globales y específicos de cada grupo de edad en los recuentos y las tasas de los outcomes entre los infantes ≤ 6 meses de edad, comparando las temporadas del VSR posteriores a la implementación de ABRYSVO con las temporadas del VSR anteriores a la implementación de ABRYSVO, junto con los intervalos de confianza (IC) del 95 %; estos se pueden mostrar visualmente en gráficos de Forest. Además, las tasas semanales o mensuales de los outcomes del estudio se mostrarán en gráficos de series temporales, superponiendo cada temporada del VSR (tanto antes como después de la implementación de ABRYSVO para el mismo intervalo de tiempo cada año [es decir, del 1 de abril al 30 de septiembre]^{xvi}). Pueden considerarse métodos de suavizado de datos (como medias móviles de 3 semanas) para mejorar la presentación visual de ventanas temporales más pequeñas.

Se utilizarán dos estrategias adicionales para contextualizar cualquier interpretación acerca de los cambios observados en los outcomes del estudio entre los infantes ≤ 6 meses de edad durante las temporadas del VSR posteriores a la implementación de ABRYSVO:

- Se realizarán análisis y visualizaciones de datos similares de los outcomes del estudio para los infantes de >6 meses a ≤ 12 meses de edad y para los niños de >12 meses a ≤ 24 meses de edad. La hipótesis que se plantea es que los infantes de >6 meses a ≤ 12 meses no deberían obtener ningún beneficio directo de la aplicación materna del programa ABRYSVO en la temporada del VSR de 2024, aunque podrían experimentar algunos beneficios potenciales en las temporadas 2025 y 2026 a través de una duración sostenida de la protección más allá de los 6 meses o una menor susceptibilidad a las IRAB en sus temporadas 2^a/3^a debido a la prevención de IRAB asociada a VSR en la primera temporada de VSR. La hipótesis que se plantea es que es poco probable que se observe beneficio directo para los niños de >12 a ≤ 24 meses debido a la vacunación materna con ABRYSVO en el embarazo en este estudio ecológico para estos outcomes concretos.
- También se incluirán en este estudio las tasas de enfermedades infecciosas intestinales y de infecciones de las vías urinarias como eventos control negativos. La hipótesis que se plantea es que no debería haber ningún efecto de la implementación de la vacunación materna con ABRYSVO en las tasas de estos eventos en ninguno de los grupos de edad incluidos en este estudio ecológico.

^{xvi} El intervalo de tiempo del calendario puede modificarse para adaptarse a la variación anual de la estación epidémica del VSR.

9.7.3.2. Análisis de series temporales interrumpidas controladas (STIC) del estudio ecológico

Para cuantificar el efecto del programa maternal ABRYSVO en Argentina, se realizarán además STIC de los outcomes del estudio. El método STIC es un enfoque cuasi experimental que puede utilizarse para comparar las tendencias antes y después de la intervención con el fin de estimar el impacto a nivel de población de una intervención determinada, teniendo en cuenta al mismo tiempo cualquier tendencia secular preexistente a corto o largo plazo.^{17,19}

Entre los infantes ≤ 6 meses de edad, se modelará cada outcome del estudio como recuentos semanales o quincenales (semana epidemiológica), utilizando modelos lineales generalizados de Poisson o binomiales negativos con un desplazamiento que represente el logaritmo natural del denominador de la población basada en el centro, con el fin de comparar las tasas durante las temporadas del VSR antes y después de la introducción de ABRYSVO (temporadas del VSR antes y después de ABRYSVO, como se definió anteriormente). Los modelos incorporarán un efecto aleatorio para cada centro hospitalario, así como términos para el tiempo, la intervención (que tomará un valor de 0 antes de la introducción de ABRYSVO [es decir, antes del 1 de marzo de 2024] y un valor de 1 después de la introducción) y el tiempo posterior a la introducción de ABRYSVO.¹⁷ Se evaluarán dos variables a nivel de centro para su inclusión en los modelos: la cobertura de vacunación a nivel de centro y tipo de método diagnóstico utilizado que se definirá con más detalle en el PAE). Como se trata de un análisis ecológico que utiliza datos agregados a nivel de población, no de un análisis a nivel individual, no se incluirán covariables adicionales a nivel individual en los modelos, ya que es poco probable que estos factores introduzcan un sesgo de factores de confusión.¹⁷ Se evaluará la presencia de autocorrelación y estacionalidad en las series temporales y se incorporarán parámetros cuando sea necesario.

Para evaluar el efecto diferencial de la introducción de ABRYSVO y contextualizar así cualquier interpretación de los outcomes entre los infantes ≤ 6 meses de edad, también se utilizará el mismo enfoque STIC para analizar los outcomes del estudio entre los infantes >6 a ≤ 12 meses y entre los niños >12 a ≤ 24 meses. También se evaluarán de forma similar los eventos seleccionados como controles negativos para los tres grupos de edad (es decir, desde el nacimiento hasta ≤ 6 meses, desde >6 hasta ≤ 12 meses y desde >12 hasta ≤ 24 meses).

En el PAE se ofrecerán más detalles sobre la metodología estadística de los análisis STIC.

9.7.3.3. Análisis de diferencias en diferencias (Difference-in-Difference, DiD) del estudio ecológico

Se propone un enfoque cuasi experimental adicional para el primer año del estudio. Dado que los infantes de más de 6 meses en la temporada del VSR de 2024 no podrán optar a la protección mediante la vacunación materna ABRYSVO, sirven como grupo de control natural para los menores de 6 meses. Este diseño aborda algunas limitaciones del diseño STIC, como el complejo modelado temporal y la necesidad de al menos 10 puntos temporales posteriores a la intervención para un modelado sólido, al basarse en un supuesto crítico: las tendencias paralelas. Esencialmente, supone que la única diferencia variable en el tiempo entre los grupos

ABRYSVO
C3671068 PROTOCOLO DE ESTUDIO OBSERVACIONAL
Versión 2.0_Final, 17 de julio de 2024

de control y expuestos es la exposición a la intervención, simplificando así el modelado de las tendencias seculares comunes a ambos grupos.

Tras validar este supuesto clave, se propone un enfoque basado en la regresión con un efecto aleatorio para el hospital y dos variables binarias con un término de interacción (estado de exposición y tiempo antes-después). La reducción del riesgo relativo esperado se derivará del coeficiente de interacción. Los datos se agruparán por meses, y el primer mes o los primeros meses tras el inicio de la vacunación podrán excluirse del análisis para tener en cuenta un posible retraso en la cobertura al principio de la temporada de vacunación ABRYSVO. Se facilitarán todos los detalles en el PAE .

PFIZER CONFIDENCIAL

CT24-WI-GL02-RF02 6.0 *Plantilla de protocolo de estudio no intervencionista para un estudio de recopilación de datos secundarios*

Página 54 de 67

9.8. Control de calidad

9.8.1. Comprobaciones de la calidad de los datos

Se realizarán chequeo de rangos y tablas de frecuencias generales de forma que se identifiquen los valores que falten, los valores atípicos y los valores inadecuados o anómalos. Se realizarán comparaciones entre la fecha de nacimiento, la fecha de muerte, las fechas de los eventos y las fechas de vacunación. Se comprobarán todos los datos en busca de registros duplicados.

Se mantendrá un registro de los problemas de calidad de los datos y de sus resoluciones mediante actas documentadas de las reuniones. Se documentarán todas las incoherencias o problemas de calidad de los datos. Las revisiones se anotarán con el fin de capturar el cambio realizado, la fecha del cambio, la identificación de la persona que realiza el cambio, así como para anotar cualquier otra acción que deba tomarse para identificar o resolver problemas adicionales de calidad de datos de este tipo.

La programación seleccionada será revisada por un segundo programador. Se creará un informe en el que se enumerarán las discrepancias, sus causas y las medidas adoptadas para resolverlas. Si hay discrepancias debido a una diferencia en la fecha de ejecución de los programas original y de validación, ambos programas pueden ejecutarse de nuevo en la misma fecha como medio para eliminar esta posible causa de discrepancias.

9.8.2. Confidencialidad de los datos

Todos los datos de la investigación que contengan información de salud protegida (protected health information, PHI) de los participantes son confidenciales. El equipo del estudio no discutirá los datos de la investigación con nadie más que el personal del equipo del estudio. Pfizer sólo tendrá acceso a los datos agregados; no se compartirá ninguna PHI con Pfizer.

Toda la información facilitada se registrará en una base de datos de acceso restringido. Solo los investigadores de cada centro tendrán acceso al vínculo entre el nombre completo de los participantes y los códigos que se les hayan asignado.

Los participantes no serán identificados en ninguna circunstancia, en ninguna sesión informativa pública ni en la base de datos de resultados. Los formularios de recolección de datos completos quedarán bajo custodia de uno de los investigadores principales y se guardarán bajo llave hasta el final de la investigación.

9.9. Fortalezas y limitaciones de la metodología

9.9.1. Fortalezas

9.9.1.1. Fortalezas del estudio CCTN

El estudio de CCTN retrospectivo tiene varios puntos fuertes. En primer lugar, los centros hospitalarios participantes son ampliamente representativos de la diversidad geográfica de Argentina, así como de hospitales públicos y privados. Además, se dio prioridad para participar en este estudio a los centros hospitalarios que ya funcionan como unidades centinela nacionales para la vigilancia de los virus respiratorios o que cuentan con una sólida vigilancia clínica, de laboratorio o epidemiológica en Argentina, ya que toda la información necesaria para definir la IRAB está incluida en los datos recolectados para la vigilancia. Por último, el CCTN es un

PFIZER CONFIDENCIAL

CT24-WI-GL02-RF02 6.0 *Plantilla de protocolo de estudio no intervencionista para un estudio de recopilación de datos secundarios*
Página 55 de 67

diseño de estudio robusto para la evaluación de la EV porque este enfoque reduce los sesgos debido al comportamiento diferencial de búsqueda de atención médica de la población.

9.9.1.2. Fortalezas del estudio de cohorte

Entre los puntos fuertes del estudio descriptivo de cohorte se incluyen la efectividad (al utilizar los datos ya recogidos en el estudio CCTN) y la capacidad de evaluar información clínica importante sobre los casos confirmados de VSR, incluidos los casos en hijos personas vacunadas.

9.9.1.3. Fortalezas del estudio ecológico

Dada la elevada aceptación de ABRYSVO en Argentina¹² y la actual falta de uso generalizado de anticuerpos monoclonales, un estudio ecológico es un método eficiente y eficaz para evaluar el impacto poblacional de la introducción de la vacunación materna con ABRYSVO durante el embarazo. La posibilidad de incluir temporadas históricas, grupos de edad pediátrica más avanzada y eventos como controles negativos ayudará a contextualizar los hallazgos en el período posterior a la implantación de la vacunación con ABRYSVO.

9.9.2. Limitaciones

9.9.2.1. Limitaciones del estudio CCTN

El estudio CCTN retrospectivo propuesto tiene varias limitaciones potenciales. En primer lugar, como el estudio se llevará a cabo al mismo tiempo que la implementación de la estrategia de vacunación con ABRYSVO en Argentina, actualmente se desconoce la aceptación por parte de las embarazadas. Sin embargo, los primeros datos publicados por el Ministerio de Salud (Ministry of Health, MoH) indican que es probable que sea elevado (entre el 1 de marzo y el 6 de mayo de 2024, 51 385 embarazadas recibieron ABRYSVO).

Dado que se trata de un estudio observacional, cabría esperar que las mujeres embarazadas que decidan recibir la vacuna ABRYSVO puedan diferir de las que no lo hagan, en características como las sociodemográficas y los comportamientos de búsqueda de asistencia médica. Si dichas características también están asociadas a la probabilidad de experimentar el desenlace, pueden introducir constituir variables confusoras. Dependiendo de las características de un factor de confusión (por ejemplo, su prevalencia en los grupos expuestos/no expuestos a la vacuna y la concentración/dirección de la asociación con el desenlace), las estimaciones de la EV podrían estar sesgadas hacia o lejos del valor nulo. Para reducir los posibles factores de confusión, el análisis CCTN controlará cuidadosamente las covariables medidas; sin embargo, los factores de confusión residuales por cualquier otro factor de confusión desconocido o no medido no pueden abordarse directamente en el análisis.

La clasificación errónea de la exposición de los individuos vacunados como no vacunados es motivo de preocupación, ya que esto podría sesgar la EV estimada de ABRYSVO hacia el valor nulo. Se utilizarán múltiples fuentes de datos para determinar el estado de vacunación materna ABRYSVO durante el embarazo, incluidas las historias clínicas infantiles o maternas, así como la información del registro NOMIVAC. Los infantes para los que no se disponga del estado de vacunación materna a partir de las fuentes de datos disponibles se comprobarán dos veces y se

excluirán del estudio si no se puede verificar el estado de vacunación; se espera que este número sea bajo.

La capacidad de realizar análisis estratificados en el estudio CCTN estará limitada por el tamaño de la muestra disponible. Por lo tanto, los análisis estratificados se realizarán una vez que se haya alcanzado un tamaño de muestra adecuado (los detalles se proporcionarán en el PAE).

Por último, como este estudio CCTN será retrospectivo y solo utilizará los datos recogidos durante la atención clínica de rutina respetando los estándares de cuidado y diagnósticos habituales, no se puede estandarizar el método diagnóstico utilizado para detección de VSR. Para los infantes con IRAB graves (por ejemplo, hospitalización por IRAB grave, ingreso en la unidad de cuidados críticos [UCI, UCIP], muerte), la PCR es el tratamiento estándar. Sin embargo, para la hospitalización respiratoria no grave, algunos centros utilizan la inmunofluorescencia indirecta (IFI), que puede tener una sensibilidad menor que la prueba PCR, lo que puede dar lugar a una clasificación errónea no diferencial del resultado. De nuevo, esto podría causar a una atenuación del EV hacia el valor nulo.

9.9.2.2. Limitaciones del estudio de cohortes

El estudio de cohortes será de naturaleza descriptiva. Por lo tanto, aunque proporcionará información clínica importante sobre los casos de infantes hospitalizados con IRAB positiva para el VSR, generará las hipótesis en vez de comprobarlas.

9.9.2.3. Limitaciones del estudio ecológico

La limitación más importante de un estudio ecológico es la falacia ecológica, que se produce cuando se aplican inferencias a nivel individual a datos a nivel de población. Dado que este estudio evaluará datos a nivel de población, se interpretarán los resultados en consecuencia. La principal amenaza potencial para la validez de los estudios ecológicos que evalúan el momento de una nueva intervención son los factores de confusión temporales, como la aplicación simultánea de otras intervenciones (poco probable en el contexto de este estudio), los cambios en la composición subyacente de la población (poco probable en el contexto de este estudio), los patrones seculares preexistentes (p. ej., estacionalidad variable del VSR) u otros cambios temporales (p. ej., cambios en las técnicas de laboratorio para detectar VSR con el paso del tiempo). Se incorporaron varios enfoques para proporcionar indicadores de posibles factores de confusión temporales: inclusión de grupos de edad pediátrica más avanzada (entre los que no debería haber ningún beneficio directo de la vacunación ABRYSVO durante el embarazo en el período posterior a la implementación de la estrategia), inclusión de temporadas históricas de VSR anteriores a ABRYSVO (cuando no habrá ningún posible efecto de ABRYSVO) e inclusión de eventos considerados controles negativos (para los que no habrá ningún impacto plausible de la introducción de ABRYSVO). Estos resultados, combinados con las estimaciones disponibles a nivel de población sobre la adopción de ABRYSVO en las zonas de captación de los centros hospitalarios participantes, se utilizarán para contextualizar cuidadosamente cualquier interpretación sobre los cambios en los outcomes respiratorios asociados al VSR y por todas las causas entre los infantes ≤ 6 meses en el período de tiempo posterior a la implementación de ABRYSVO.

PFIZER CONFIDENCIAL

CT24-WI-GL02-RF02 6.0 *Plantilla de protocolo de estudio no intervencionista para un estudio de recopilación de datos secundarios*
Página 57 de 67

9.10. Otros aspectos

No corresponde.

10. PROTECCIÓN DE LOS PARTICIPANTES HUMANOS

10.1. Información para los participantes

Todas las partes cumplirán con las leyes aplicables, incluidas las relativas a la aplicación de estrategias organizativas y técnicas para garantizar la protección de los datos personales de los participantes. Dichas estrategias incluirán la omisión de los nombres de los participantes u otros datos directamente identificables en cualquier informe, publicación u otra divulgación, excepto cuando lo exijan las leyes aplicables.

Los datos personales de los participantes se almacenarán en i-TRIALS en formato electrónico encriptados o en papel, y estarán protegidos por contraseña o asegurados en una sala cerrada para garantizar que solo tenga acceso el personal autorizado del estudio. Los investigadores del estudio i-TRIALS aplicarán las estrategias y técnicas organizativas adecuadas para garantizar la recuperación de los datos personales en caso de catástrofe. En caso de una posible violación de los datos personales, i-TRIALS será responsable de determinar si efectivamente se ha producido una violación de los datos personales y, en caso afirmativo, de notificar dichas violaciones de datos personales tal y como exige la ley.

Para proteger los derechos y las libertades de las personas físicas en relación con el tratamiento de datos personales, cuando se recopilen los datos del estudio para su transferencia a Pfizer y a otras partes autorizadas, se eliminará cualquier nombre del participante y se sustituirá por un código único y específico. Todos los demás datos identificables transferidos a Pfizer o a otras partes autorizadas se identificarán mediante este código único y específico del participante. En caso de transferencia de datos, Pfizer mantendrá altos niveles de confidencialidad y protección de los datos personales de los participantes, en consonancia con el acuerdo de investigación y las leyes de privacidad aplicables.

10.2. Consentimiento del participante

Este estudio incluirá datos secundarios (obtenidos de historias clínicas, registros de laboratorio o de la vigilancia epidemiológica), anonimizados, garantizándose la protección de la confidencialidad de los datos, por lo que se considera una investigación de riesgo mínimo para los participantes.

De acuerdo con las normativas vigentes (resolución-1480-2011) este estudio no contendrá datos sujetos a las leyes de privacidad, por lo que no será necesario obtener el consentimiento informado de los participantes.

Muestras biológicas: No se tomarán muestras específicamente para el estudio. Todos los datos de las muestras respiratorias se obtendrán de los registros de laboratorio o la historia clínica que incluyan los resultados del análisis de las muestras respiratorias obtenidas para el diagnóstico incluido en el tratamiento estándar de atención o de vigilancia epidemiológica. Se garantizará la confidencialidad de los datos.

PFIZER CONFIDENCIAL

CT24-WI-GL02-RF02 6.0 *Plantilla de protocolo de estudio no intervencionista para un estudio de recopilación de datos secundarios*
Página 58 de 67

ABRYSVO
C3671068 PROTOCOLO DE ESTUDIO OBSERVACIONAL
Versión 2.0_Final, 17 de julio de 2024

10.3. Comité de revisión institucional (CRI)/Comité de ética (CE)

Debe haber una aprobación prospectiva del protocolo del estudio, de las enmiendas al protocolo y de otros documentos pertinentes por parte de los CRI/CE correspondientes. Toda la correspondencia con los CRI/CE debe conservarse. Las copias de las aprobaciones de los CRI/CE deben ser enviadas a Pfizer.

10.4. Conducta ética del estudio

El estudio se llevará a cabo de acuerdo con los requisitos legales y reglamentarios, así como con la finalidad, el valor y el rigor científicos, y seguirá las prácticas de investigación generalmente aceptadas. Para llevar a cabo el estudio, se seguirán las pautas éticas de la Declaración de Helsinki, así como las Directrices Éticas Internacionales del Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (Council for International Organizations of Medical Sciences, CIOMS) y la Guía de Buenas Prácticas Clínicas (Good Clinical Practices, GCP) de la Conferencia Internacional de Armonización (International Conference for Harmonization, ICH).

PFIZER CONFIDENCIAL

CT24-WI-GL02-RF02 6.0 *Plantilla de protocolo de estudio no intervencionista para un estudio de recopilación de datos secundarios*
Página 59 de 67

11. GESTIÓN Y NOTIFICACIÓN DE EVENTOS ADVERSOS/REACCIONES ADVERSAS

11.1. Análisis de datos estructurados

Este estudio implica una combinación de datos estructurados existentes y datos no estructurados, que serán convertidos a forma estructurada durante la implementación del protocolo únicamente por una computadora mediante métodos automatizados/algorítmicos, como el procesamiento del lenguaje natural.

En estas fuentes de datos, no es posible vincular (es decir, identificar una asociación potencial entre) un producto concreto y un evento médico para ningún individuo. Por lo tanto, no se pueden cumplir los criterios mínimos para notificar un evento adverso (EA) (es decir, participante identificable, notificador identificable, producto sospechoso y evento).

11.2. Revisión humana del análisis de datos no estructurados

Este protocolo de estudio requiere la revisión humana de los datos no estructurados a nivel del participante; los datos no estructurados se refieren a los datos médicos literales, incluidas las descripciones basadas en texto y las representaciones visuales de la información médica, como las historias clínicas, las imágenes de las notas del médico, las exploraciones neurológicas, las radiografías o los campos narrativos de una base de datos. El revisor está obligado a informar de los eventos adversos (EA) con atribución explícita a cualquier medicamento de Pfizer que aparezca en la información revisada (definida según la población participante y el período de estudio especificados en el protocolo). La atribución explícita no se infiere por una relación temporal entre la administración del medicamento y un EA, sino que debe basarse en una declaración definitiva de causalidad por parte de un profesional de la salud que vincule la administración del medicamento con el EA.

Los requisitos para informar de los eventos de seguridad en el formulario de informe de monitorización de eventos adversos (adverse event monitoring, MEA) de estudios no intervencionales (non-interventional study, NIS) a Pfizer Safety son los siguientes:

- Todos los EA serios y no serios con atribución explícita a **cualquier medicamento de Pfizer** que aparezcan en la información revisada deben registrarse en el CRF y notificarse, en un plazo de 24 horas desde su conocimiento, a Pfizer Safety utilizando el formulario de informe de MEA de NIS.
- Los casos de exposición a medicamentos, incluida la exposición durante el embarazo, la exposición durante la lactancia, error de medicación, sobredosis, uso indebido, extravasación, falta de efectividad y exposición ocupacional asociados al uso de un producto de Pfizer deben notificarse, en un plazo de 24 horas desde que se tenga conocimiento de ellos, a Pfizer Safety utilizando el formulario de informe MEA de NIS.f
- Para la exposición durante el embarazo en estudios de mujeres embarazadas, los datos sobre la exposición a ABRYSVO durante el embarazo, no son notificables a menos que se asocien con eventos adversos serios o no serios.
- Para estos EA con una atribución explícita o escenarios que implican la exposición a un producto de Pfizer, la información de seguridad identificada en los datos no

PFIZER CONFIDENCIAL

CT24-WI-GL02-RF02 6.0 *Plantilla de protocolo de estudio no intervencionista para un estudio de recopilación de datos secundarios*

Página 60 de 67

estructurados revisados se recoge en la sección narrativa del evento del formulario de informe, y constituye toda la información clínica conocida en relación con estos EA. No se realizará ningún seguimiento de los EA relacionados.

Es posible que no se rellenen necesariamente todos los campos demográficos del formulario de informe MEA del NIS, tal y como se indica en el formulario, ya que no se dispondrá de todos los elementos por motivos de privacidad con el uso de fuentes de datos secundarias. Aunque no se completarán todos los campos demográficos, al menos un identificador del participante (por ejemplo, sexo, edad, tal y como se recoge en el campo narrativo del formulario) se consignará en el formulario de informe MEA del NIS, lo que permitirá que el informe se considere válido de acuerdo con la legislación sobre farmacovigilancia. Todos los identificadores se limitarán a generalidades, como la afirmación "Una mujer de 35 años..." o "Un hombre mayor..." Se habrán eliminado otros identificadores.

Además, las fechas de inicio/comienzo y finalización de "Enfermedad", "Medicamento del estudio" y "Nombre del medicamento" pueden documentarse en formato mes/año (mmm/aaaa) en lugar de identificar la fecha real de aparición dentro del mes/año de aparición en el formato día/mes/año (DD/MMM/AAAA).

Todos los miembros del personal de investigación deben completar los siguientes requisitos de formación de Pfizer:

- *"Sus responsabilidades en materia de presentación de informes (Your Reporting Responsibilities, YRR) con temas complementarios".*

Estos cursos de formación deben ser completados por los miembros del personal de investigación antes del inicio de la recogida de datos. Todas las formaciones incluyen una "Declaración de confirmación de la formación" (para su firma por el alumno) como registro de la finalización de la formación, que debe conservarse en un formato recuperable. Deben proporcionarse a Pfizer copias de todas las declaraciones de formación firmadas.

La formación debe repetirse anualmente utilizando los materiales de formación más recientes de sus responsabilidades en materia de presentación de informes (YRR) con temas complementarios. Cuando Pfizer emita un programa de formación en seguridad actualizado, incluso en el transcurso de un año natural, el proveedor se asegurará de que todo el personal del proveedor complete la formación en seguridad actualizada dentro de los sesenta (60) días naturales siguientes a su emisión por parte de Pfizer.

ABRYSVO
C3671068 PROTOCOLO DE ESTUDIO OBSERVACIONAL
Versión 2.0_Final, 17 de julio de 2024

12. PLANES PARA DIFUNDIR Y COMUNICAR LOS RESULTADOS DEL ESTUDIO

El investigador principal será el principal responsable de la rápida preparación, revisión y presentación de cualquier manuscrito, resumen, comunicado de prensa u otra publicación en la que se detallen los procedimientos o hallazgos del estudio. El equipo del estudio seguirá los criterios del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (International Committee of Medical Journal Editors, ICMJE) para determinar los autores, y se ofrecerá la autoría a todos los autores que cumplan estos criterios. Se prevé que, como proyecto de colaboración, participarán miembros de cada una de las organizaciones del estudio (i-TRIALS y Pfizer). Cada organización determinará los miembros que cumplen los criterios de autoría. Toda publicación incluirá una lista de investigadores, cuyos autores se determinarán de acuerdo con las pautas del ICMJE, así como un reconocimiento de las funciones del patrocinador y del financiador o financiadores del estudio.

En caso de que una autoridad competente imponga cualquier prohibición o restricción (por ejemplo, suspensión de la investigación clínica) en cualquier parte del mundo, o si i-TRIALS tiene conocimiento de cualquier información nueva que pueda influir en la evaluación de los beneficios y riesgos de un producto de Pfizer, deberá informar inmediatamente a Pfizer.

PFIZER CONFIDENCIAL

CT24-WI-GL02-RF02 6.0 *Plantilla de protocolo de estudio no intervencionista para un estudio de recopilación de datos secundarios*
Página 62 de 67

13. REFERENCIAS

1. Li Y, Wang X, Blau DM, et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in children younger than 5 years in 2019: a systematic analysis. *Lancet*. 2022;399(10340):2047-64.
2. Mazur NI, Terstappen J, Baral R, et al. Respiratory syncytial virus prevention within reach: the vaccine and monoclonal antibody landscape. *Lancet Infect Dis*. 2023;23(1):e2-e21.
3. Glezen WP, Taber LH, Frank AL, et al. Risk of primary infection and reinfection with respiratory syncytial virus. *Am J Dis Child*. 1986;140(6):543-6.
4. Stein RT, Bont LJ, Zar H, et al. Respiratory syncytial virus hospitalization and mortality: Systematic review and meta-analysis. *Pediatr Pulmonol*. 2017;52(4):556-69.
5. Fleming-Dutra KE, Jones JM, Roper LE, et al. Use of the Pfizer Respiratory Syncytial Virus Vaccine During Pregnancy for the Prevention of Respiratory Syncytial Virus-Associated Lower Respiratory Tract Disease in Infants: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2023. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2023;72(41):1115-22.
6. Ministerio de Salud de la Nación. Lineamientos técnicos de vacunación. Virus Sincicial Respiratorio en personas gestantes. Ministerio de Salud de la Nación. Argentina. Available from: <https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2024-02/lineamientos-vsr.pdf>.
7. Kampmann B, Madhi SA, Munjal I, et al. Bivalent Prefusion F Vaccine in Pregnancy to Prevent RSV Illness in Infants. *N Engl J Med*. 2023;388(16):1451-64.
8. Munjal I, editor Protection Against Infant Illness with a Bivalent RSVpreF Vaccine in Pregnancy: Final Analysis. RSVVW'24; 2024 February 15, 2024; Mumbai, India.
9. US Department of Health and Human Services FaDA. (2023). FDA approves first vaccine for pregnant individuals to prevent RSV in infants Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-vaccine-pregnant-individuals-prevent-rsv-infants>.
10. US Department of Health and Human Services FaDA. (2023). ABRYSVO package insert. Available from: <https://www.fda.gov/media/168889/download?attachment>.
11. Fernández Jonusas S, Albas Maubett D, Satragno D, et al. [Recommendations for palivizumab use. Update 2015]. *Arch Argent Pediatr*. 2016;114(1):84-8.
12. Salud Md. (2024). Avanza en el país la vacunación contra la gripe y el Virus Sincicial Respiratorio para prevenir enfermedades respiratorias graves. Gobierno de Argentina, Buenos Aires, Argentina. Available from: <https://www.argentina.gob.ar/noticias/avanza-en-el-pais-la-vacunacion-contra-la-gripe-y-el-virus-sincicial-respiratorio-para>. Accessed on: July 2, 2024.
13. Jackson ML, Nelson JC. The test-negative design for estimating influenza vaccine effectiveness. *Vaccine*. 2013;31(17):2165-8.
14. Lipsitch M, Jha A, Simonsen L. Observational studies and the difficult quest for causality: lessons from vaccine effectiveness and impact studies. *Int J Epidemiol*. 2016;45(6):2060-74.

PFIZER CONFIDENCIAL

CT24-WI-GL02-RF02 6.0 *Plantilla de protocolo de estudio no intervencionista para un estudio de recopilación de datos secundarios*
Página 63 de 67

ABRYSVO
C3671068 PROTOCOLO DE ESTUDIO OBSERVACIONAL
Versión 2.0_Final, 17 de julio de 2024

15. Sullivan SG, Tchetgen Tchetgen EJ, Cowling BJ. Theoretical Basis of the Test-Negative Study Design for Assessment of Influenza Vaccine Effectiveness. *Am J Epidemiol.* 2016;184(5):345-53.
16. Vandenbroucke JP, Pearce N. Test-Negative Designs: Differences and Commonalities with Other Case-Control Studies with "Other Patient" Controls. *Epidemiology.* 2019;30(6):838-44.
17. Penfold RB, Zhang F. Use of interrupted time series analysis in evaluating health care quality improvements. *Acad Pediatr.* 2013;13(6 Suppl):S38-44.
18. Atwell JE, Geoghegan S, Karron RA, et al. Clinical Predictors of Critical Lower Respiratory Tract Illness Due to Respiratory Syncytial Virus in Infants and Children: Data to Inform Case Definitions for Efficacy Trials. *J Infect Dis.* 2016;214(11):1712-16.
19. Taljaard M, McKenzie JE, Ramsay CR, et al. The use of segmented regression in analysing interrupted time series studies: an example in pre-hospital ambulance care. *Implement Sci.* 2014;9:77.

PFIZER CONFIDENCIAL

CT24-WI-GL02-RF02 6.0 *Plantilla de protocolo de estudio no intervencionista para un estudio de recopilación de datos secundarios*
Página 64 de 67

14. LISTA DE TABLAS

Tabla 1A: Objetivos y criterios de valoración del estudio de diseño retrospectivo de prueba negativa

Tabla 1B: Objetivos y criterios de valoración del estudio descriptivo retrospectivo de cohortes

Tabla 1C: Objetivos y criterios de valoración del estudio ecológico retrospectivo antes y después

Tabla 2. Covariables que deben recogerse para su uso como variables descriptivas o en modelos estadísticos

Tabla 3. Definiciones de los outcome s respiratorios asociados al VSR y a todas las causas para el estudio ecológico retrospectivo antes y después

Tabla 4. Tamaño mínimo de las muestras para el objetivo principal de CCTN

15. LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	24	Figura 2.	34
-----------	----	-----------	----

ABRYSVO
C3671068 PROTOCOLO DE ESTUDIO OBSERVACIONAL
Versión 2.0_Final, 17 de julio de 2024

ANEXO 1. LISTA DE DOCUMENTOS INDEPENDIENTES

Ninguna.

ANEXO 2. LISTA DE COMPROBACIÓN ENCEPP PARA PROTOCOLOS DE ESTUDIO

No es necesario.

ANEXO 3. INFORMACIÓN ADICIONAL

No corresponde.

PFIZER CONFIDENCIAL

CT24-WI-GL02-RF02 6.0 *Plantilla de protocolo de estudio no intervencionista para un estudio de recopilación de datos secundarios*

Página 67 de 67