



GENERALITAT
VALENCIANA

SOL·LICITUD DE SUBVENCIONS PER A LA REALITZACIÓ DE PROJECTES
D'I+D+I DESENVOLUPATS PER GRUPS D'INVESTIGACIÓ EMERGENTS
(GVI/2018)

SOLICITUD DE SUBVENCIONES PARA LA REALIZACIÓN DE PROYECTOS DE
I+D+I DESARROLLADOS POR GRUPOS DE INVESTIGACIÓN EMERGENTES
(GV/2018)

A MEMÒRIA CIENTIFICOTÈCNICA / MEMORIA CIENTÍFICO-TÉCNICA

INVESTIGADOR RESPONSABLE DEL PROJECTE / INVESTIGADOR RESPONSABLE DEL PROYECTO

Alejandro orrico Sánchez

TÍTOL DEL PROJECTE / TÍTULO DEL PROYECTO

Estimación de la pérdida de calidad de vida debida a la infección por el virus respiratorio sincitial (VRS) en menores de 2 años y sus familiares en la Comunidad Valenciana.

Memòria científico-tècnica i pressupost del projecte d'investigació per a tota la duració del projecte, distribuït per anualitats. *Memoria científico-técnica y presupuesto del proyecto de investigación para toda la duración del proyecto, distribuido por anualidades.*

Características de la ayuda:

- Conceder ayudas a grupos de investigación para la realización de proyectos de I+D desarrollados por grupos emergentes que deben cumplir las siguientes características:

- Grupo formado por un mínimo de tres personal investigadoras, uno de los cuales actuará como Investigador Principal. Todos los miembros del equipo deben tener vinculación estatutaria o contractual durante toda la duración de la ayuda.
- El IP y al menos otro miembro del grupo debe tener el título de doctor (doctorado del IP posterior al 01/01/2009 + ampliaciones por situaciones de maternidad o paternidad o por situación de incapacidad temporal).
- Ningún miembro debe haber sido investigador principal de proyectos financiados por planes nacionales de I+D+i o por programas marco de la Unión Europea.
- Ningún miembro del grupo, habrá participado como IP en proyectos de investigación que hayan percibido ayudas en convocatorias anteriores de la Consellería de Educación, ni podrá formar parte de otros grupos de investigación con financiación vigente a cargo de convocatorias de aquella Consellería para el fomento de grupos de investigación emergentes, consolidables o del Programa Prometeo, ni formar parte de otro grupo de esta convocatoria.

- Duración máxima de 2 años

- Cuantía máxima de 8000 € anuales, distribuida según los conceptos financiables y las condiciones indicadas en el documento de Presupuesto de gastos.

Criterios objetivos de evaluación: Las solicitudes serán evaluadas según los siguientes criterios y baremo:

a) Calidad del grupo de investigación (40 %).

1. Hasta 20 puntos: relevancia del IP.
2. Hasta 10 puntos: trayectoria investigadora del resto de miembros del grupo.
3. Hasta 15 puntos: coherencia en la composición del grupo con relación al proyecto a presentar.

b) Calidad e interés científico-técnico del proyecto de I+D+i, objetivos y metodología del proyecto en relación con la temática del mismo (40 %).

1. Hasta 20 puntos: Objetivos, impactos esperados y metodología del proyecto en relación con la temática del mismo.
2. Hasta 20 puntos: Plan de trabajo y diseño de investigación.

c) Adecuación del presupuesto a las actividades previstas (20 %).

1. Hasta 10 puntos: Adecuación del presupuesto solicitado en relación con las actividades a realizar.
2. Hasta 10 puntos: Adecuación del presupuesto solicitado en relación con los objetivos a conseguir y el tiempo de realización.

d) Se concederán 5 puntos adicionales en la evaluación de aquellas solicitudes que incorporen la perspectiva del género en el contenido del proyecto de investigación a desarrollar.

Recomendaciones generales para redactar la memoria:

- Cuidar la forma de la memoria: sin faltas de ortografía, justificado, con un tamaño de letra suficiente y formato común para todo el documento...
- Utilizar un lenguaje sencillo y de fácil comprensión.
- No usar frases excesivamente largas que puedan hacer que el evaluador se pierda en ella.
- Involucrar a los miembros del equipo en la redacción y revisión de la memoria.
- **IMPORTANTE:** facilitar la respuesta a los criterios de evaluación relativos a la calidad e interés científico-técnico del proyecto.
- Dado que se conceden 5 puntos adicionales, es altamente recomendable que se haga una especial revisión de la utilización de un lenguaje neutro e inclusivo en la redacción de esta memoria, que se contemplen aquellas especificaciones donde el planteamiento para mujeres y hombres no sea equiparable, e intentar que la composición del equipo investigador sea lo más equiparada posible en cuanto al género de sus integrantes.

Dado que el formato es una página totalmente en blanco, indicamos las principales partes de una memoria de investigación:

1.- Resumen

El virus respiratorio sincitial (VRS) es la causa de infección respiratoria más importante en menores de 2 años y el causante del mayor número de hospitalizaciones. Varios programas de desarrollo de vacunas para lactantes y para mujeres embarazadas se encuentran en fases avanzadas (Fase II/III), por lo que se estima que dicha vacuna podría ser una realidad alrededor del año 2021. Antes de que puedan ser comercializadas, es necesario realizar análisis farmacoeconómicos que permitan la estimación del impacto potencial de dichas vacunas. El análisis de referencia para la evaluación económico-sanitaria de una nueva intervención sanitaria es el coste-utilidad. Sus resultados se expresan en unidades coste/años de vida ajustados por calidad (AVAC), donde la utilidad evalúa la afección de la enfermedad a la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS). Se ha demostrado que los AVAC pueden variar hasta un 50% según países y culturas, incluso utilizando el mismo método para su evaluación. Los escasos estudios existentes demostraron que la vacunación infantil contra la VRS podría ser coste-efectiva en otros países. Sin embargo, obtuvieron los datos de utilidad de otro país encontrados en la literatura. En nuestro país no existen estudios que realicen un análisis coste-utilidad de las potenciales vacunas frente al VRS. Como paso previo, resulta prioritario establecer una estimación de la pérdida de CVRS debida a VRS en menores de 2 años y sus familiares, medida a través de la utilidad (AVAC) a nivel nacional. Se propone un estudio prospectivo, multicéntrico y observacional entre los menores españoles de menos de 24 meses de edad, reclutados en diferentes centros de atención primaria y hospitales de la Comunidad Valenciana, donde la calidad de vida de los niños y los padres se evaluará mediante cuestionarios de utilidades sanitarias. El estudio contribuirá a generar datos válidos para el futuro análisis fármaco-económico de la vacuna, que serán necesarios para la toma de decisiones y el establecimiento de recomendaciones sobre el uso de la inminente vacuna frente al VRS en España.

2.- Antecedentes y estado actual del tema. Bibliografía más relevante

- En el apartado de antecedentes se debe centrar el tema del proyecto dentro de una problemática actual, destacando aquellos aspectos relevantes y novedosos que se propone en la memoria, así como las entradas bibliográficas más relevantes sobre el tema.
- Nuestra propuesta debe ser original y novedosa. Hay que plantearse una serie de preguntas: ¿por qué? y ¿por qué ahora?
- con los antecedentes se pretende demostrar que hay una base científica suficiente para plantear los objetivos del proyecto y además con la búsqueda bibliográfica, que debe ser completa y novedosa se pretende demostrar que el autor está actualizado con los últimos avances en el tema propuesto. Es fundamental seleccionar bien las citas bibliográficas, porque da una idea de la calidad científica del IP y de la capacidad del IP para evaluar el trabajo de otros equipos y de extraer lo que es importante.
- Las citas bibliográficas, deben recoger las publicaciones relevantes más recientes de otros grupos y del propio sobre ese tema, de manera que se deben relacionar para dar cohesión científica a la propuesta. La finalidad del trabajo debe estar definida desde el primer momento.
- ¿Por qué este proyecto será relevante? Hay que destacar la importancia que tiene realizar la investigación propuesta, de los beneficios que se pueden derivar de los resultados en base a la situación de partida relacionada en los antecedentes y el grado de novedad existente en el proyecto que planteamos.

El virus respiratorio sincitial (VRS) es la causa de infección del tracto respiratorio inferior (ITRI) más importante en niños pequeños y la mayor causa de sus hospitalizaciones, principalmente debido a bronquiolitis y neumonías. Alrededor del 70% de los niños menores de 1 año son infectados por VRS, y entorno al 90%, a los 2 años de edad (1-3). El impacto que tiene sobre los servicios públicos de salud se está incrementando en los últimos años (4). El VRS cursa con epidemias estacionales anuales invernales que coinciden en el tiempo con la aparición de otras infecciones como la gripe o el rotavirus, con lo que el número de niños afectados llega a colapsar las urgencias y salas de los hospitales públicos. Además, los casos de infecciones severas son susceptibles de desarrollar secuelas respiratorias como hiperreactividad bronquial o asma (5), lo que implicaría un mayor impacto

económico y social.

En España se estima que las infecciones por el VRS originan anualmente entre 15.000 y 20.000 visitas pediátricas de urgencia y de 7.000 a 14.000 hospitalizaciones, lo que supuso un coste para el Sistema Nacional de Salud de más de 85 millones de euros anuales en 2010 y 2011 (6). El número de niños fallecidos por VRS en nuestro país se cifra entre 70 y 250 anuales (datos de la Asociación Española de Pediatría). En la Comunidad Valenciana, la incidencia de bronquiolitis en niños menores de 2 años alcanza valores de 16.4 casos anuales/100 niños, lo que supone unos 13.000-15.000 casos al año, sólo en esta región (7), e ingresan el 13% con una media de 5 días de hospitalización (7). Se estima que el coste de dichas hospitalizaciones para la Sanidad Pública Valenciana supera los 3'5 millones de euros anuales, pudiendo alcanzar más de 10 millones de euros si consideramos los costes indirectos (8). Tal es su problemática, que la Unión Europea ha invertido 29 millones de euros en el proyecto Respiratory Syncytial Virus Consortium in Europe (RESCEU) con el objetivo de desarrollar pruebas sólidas sobre la carga de la enfermedad por VRS y el impacto económico (9). Cabe destacar, que no todas bronquiolitis son debidas al VRS, aunque se han identificado varios agentes virales capaces de causar bronquiolitis, el VRS ha demostrado ser el causante de entre el 50-80% de ellas (3, 10-12).

La infección por VRS se presenta como un importante reto sanitario en niños ya que las opciones de tratamiento, sobre todo para casos graves, son limitadas. Los únicos agentes aprobados son la ribavirina, que se utiliza raramente debido a sus posibles problemas de toxicidad y sus beneficios cuestionables, y el palivizumab, un anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado administrado mediante inyección intramuscular, que dado su elevado coste se indica exclusivamente para niños prematuros (nacidos < 35 semanas) con alto riesgo de enfermedad por VRS y de menos de 6 meses de edad al inicio de la estación VRS o niños con enfermedades pulmonares o cardíacas congénitas (13-15).

La vacunación tiene el potencial de ser el enfoque más efectivo para reducir la carga global de enfermedades asociadas al VRS. Aunque, actualmente no existen vacunas comercialmente disponibles para prevenir la enfermedad por VRS, varios programas de desarrollo de vacunas se encuentran en fases I, II y III (16-18). Recientemente se ha publicado que el 69% de las hospitalizaciones por bronquiolitis en niños menores de 2 años, ocurren en los primeros 2 meses de vida, y el 90% en los primeros 6 meses (3). Dado que la mayoría de las hospitalizaciones se producen antes de los 6 meses de edad, esta vacuna debe inducir inmunidad protectora a una edad muy temprana, siendo las dos opciones terapéuticas más avanzadas las vacunas para mujeres embarazadas y para lactantes (16-18). Concretamente, la vacuna de nanopartículas de RSV F de Novavax es la candidata más avanzada para la prevención de la enfermedad por VRS mediante inmunización materna. Un ensayo de eficacia clínica (Fase III) comenzó a finales de 2015 después de haber demostrado una aceptable seguridad e inmunogenicidad (19), y se prevé que finalice en 2020 (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02624947?term=Novavax&rank=2>). Por su parte, GSK también está desarrollando un candidato que se encuentra actualmente en fase II en mujeres en edad fértil. Por otro lado, dos vacunas de adenovirus dirigidas a niños están ahora en estudios clínicos de Fase I/II (una de GSK (ChAd155), donde el Área de Investigación en Vacunas AIV-FISABIO participa, y otra de Janssen). A tenor de estos datos, y en concordancia con algunos autores (19), todo apunta a que en un futuro próximo tendremos disponible una vacuna eficaz para prevenir la enfermedad por VRS.

Antes de su comercialización, se deberá disponer de los datos epidemiológicos y de los análisis farmacoeconómicos que permitan la estimación del impacto potencial de dicha vacuna. Tal y como señala la ESTRATEGIA ESPAÑOLA DE CIENCIA Y TECNOLOGÍA Y DE INNOVACIÓN (2013-2020), las políticas de I+D+i han de estar orientadas a la creación de capacidades y, sobre todo, a la obtención de resultados que aceleren el impacto social y económico de estas actividades. La farmacoeconomía tiene un alto valor como herramienta en la toma de decisiones a todos los niveles de las estructuras sanitarias. La inclusión de evaluaciones económicas de forma paralela o dentro de los ensayos clínicos permite contar con información antes de la comercialización del nuevo fármaco, además de que puede ser un factor fundamental para la toma de decisiones en Salud Pública, así como a la hora de fijar el precio de la vacuna. [S. Clemente, L. Mendante, J.B. Montoro, Marco actual de los productos biotecnológicos según los estudios farmacoeconómicos disponibles, Med. Clin. (Barc) (2003)]. Se conoce que, históricamente los ensayos clínicos han incluido en sus muestras mayoritariamente a hombres, extrapolando directamente los resultados a mujeres, a partir de la presunción errónea de igualdad entre ambos sexos (Ruiz-Cantero, Verdú-Delgado 2004). Tener en cuenta el sesgo de género se considera fundamental para cualquier tipo de investigación científica.

El análisis coste-efectividad (ACE) es, en la actualidad, la forma más común de llevar a cabo cualquier evaluación económica destinada a determinar qué intervenciones sanitarias resultan prioritarias con los recursos económicos disponibles. Desde un punto de vista técnico, existen varios subtipos de ACE, según el método utilizado para estimar los beneficios. Se considera que el **análisis coste-utilidad** es el tipo de evaluación económico-sanitaria de referencia para a valoración de una nueva intervención sanitaria (por ejemplo, una vacuna) (20, 21). Los resultados de este tipo de análisis vienen dados en unidades de coste/años de vida ajustados por calidad (AVAC, en inglés quality-adjusted life year, QALY). El valor de la utilidad (AVAC/QALY) es una medida multidimensional, que mide las preferencias de los individuos respecto a la calidad de vida que se ha producido mediante una intervención sanitaria, combinada con los años ganados o perdidos respecto de un determinado estado de salud.

Se ha constatado que **el valor de la utilidad puede variar de manera muy importante de un país y cultura a otros, encontrando diferencias de hasta el 50%** pese a que se hayan empleado los mismos métodos y cuestionarios para su obtención (21). Este hecho, podría modificar de manera importante el resultado de los análisis coste-utilidad (21). Sin embargo, es práctica

habitual en la mayoría de estudios coste-utilidad que obtengan los valores de AVAC empleando datos de utilidad de otro país encontrados en la literatura (1, 13, 14, 21), en lugar de obtenerlos de una cohorte de pacientes del país donde se realiza el análisis. Esta práctica, genera datos no válidos que pueden llevar a la toma de decisiones erróneas en política sanitaria. Según algunos autores, las diferencias de utilidad encontradas entre la población española y canadiense demuestran la necesidad de utilizar valores específicos de cada población (23). Por tanto, resulta necesario realizar un estudio coste-utilidad en nuestro país, donde los valores de utilidad se obtuvieran de una cohorte de pacientes.

Los índices de calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) pueden ser medidos de a partir de cuestionarios creados para clasificar estados de salud multi-atributos ya ponderados. En estos, se pregunta al sujeto que nos describa su estado de salud actual y, posteriormente, se calcula el valor de utilidad correspondiente mediante fórmulas y tablas de conversión, las cuales van a corregir el valor de utilidad acorde a lo valorado por una muestra de la población general. Los cuestionarios más empleados en la actualidad son el Health Utilities Index 2 (HUI2) y el EuroQol (EQ-5D-5L), ambos están validados en castellano y han demostrado tener validez del constructo en niños (20, 23, 24). Una de las barreras descritas en la utilización de los cuestionarios es la falta de adherencia. Se ha estimado que tan sólo el 50% de los cuestionarios son devueltos debidamente contestados (25). Las versiones digitales, sin embargo, pueden resultar una buena forma de solucionar este problema. En los últimos años, la utilización de herramientas informáticas en el ámbito de la salud (cámaras, teléfonos, aparatos inteligentes, sensores portátiles de grado médico, etc), se ha incrementado exponencialmente, aunque su aprovechamiento en investigación clínica podría ser mayor. En 2011, Pfizer llevó a cabo el primer estudio clínico de un fármaco aprobado, utilizando tecnologías basadas en la Web y los teléfonos inteligentes para recolectar datos de los participantes desde sus casas (27). Desde entonces, se ha visto incrementado el interés del potencial tecnológico en los ensayos clínicos (26). Afortunadamente, los cuestionarios utilizados (EuroQol y HUI) ya han sido validados en su versión digital.

Los escasos estudios farmacoeconómicos existentes demostraron que la vacunación infantil contra el VRS podría ser coste-efectiva en los Países Bajos y en Turquía (14, 28) y al menos ser tan rentable como la vacuna frente al rotavirus en EEUU (1). Estos estudios, sin embargo, presentan las siguientes limitaciones metodológicas: 1) obtuvieron los valores de AVAC empleando datos de utilidad de otro país encontrados en la literatura, y 2) no incluyeron la pérdida de utilidad de los padres o cuidadores de los niños infectados, cosa que demostró ser significativa para el rotavirus (29).

En nuestro país, **no hay constancia de ningún estudio que realice un análisis coste-utilidad de las potenciales vacunas frente al VRS hasta la fecha.** El presente grupo realizó un estudio basado en modelos matemáticos donde se estimó que la implementación de una potencial estrategia de vacunación en recién nacidos resultaría en un balance económico positivo, si la pérdida de productividad de los padres fuera superior a 3 días y la eficacia de la vacunación del 100% (8). Este estudio, también presentó ciertas limitaciones, ya que únicamente se tuvieron en cuenta datos de atención hospitalaria, no de atención primaria, y no se estimaron las pérdidas de calidad de vida del paciente y sus familiares (utilidad). **De hecho, actualmente, no existen estudios que hayan calculado los índices de utilidad, es decir, los AVAC o QALYs respecto al padecimiento del VRS en nuestro país.** Uno de los pocos estudios previos realizados en el Reino Unido, estimó que la puntuación media de AVAC era 12 puntos más baja (0,88) durante la enfermedad por VRS, comparada con el estado sano (30). En Canadá, la pérdida de utilidad durante la infección por VRS varió de 0,16 a 0,62 en niños, para estados de salud más suaves y más severos, respectivamente (31).

Con el fin de poder realizar futuros análisis coste-utilidad de la vacuna frente al VRS en nuestro país, resulta necesaria la estimación de la utilidad, entendida como pérdida de la CVRS debida a la infección por VRS en menores de 2 años y sus familiares. Estos datos serán necesarios para el posterior cálculo de un umbral Coste/AVAC a partir del cual pueda evaluarse si una determinada intervención de salud (por ejemplo, la vacunación) es efectiva o no. Todo esto proporcionaría una información muy valiosa a la hora de tomar futuras decisiones sobre las inminentes vacunas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.Regnier SA et al. Respiratory syncytial virus immunization program for the United States: impact of performance determinants of a theoretical vaccine. *Vaccine*. 2013;31(40):4347-54.
- 2.Center of Diseases (CDC). Respiratory Syncytial Virus Infection. 2016.
- 3.Munoz-Quiles C, et al. Respiratory syncytial virus infection in adults diagnosed in Valencian Region of Spain. *Rev Clin Esp*. 2016.
- 4.Langley JM, et al. Increasing incidence of hospitalization for bronchiolitis among Canadian children, 1980-2000. *J Infect Dis*. 2003;188(11):1764-7.
- 5.Escobar GJ, et al. Recurrent wheezing in the third year of life among children born at 32 weeks' gestation or later: relationship to laboratory-confirmed, medically attended infection with respiratory syncytial virus during the first year of life. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2010;164(10):915-22.
- 6.Gil-Prieto R, et al. Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis in Children up to 5 Years of Age in Spain: Epidemiology and Comorbidities: An Observational Study. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(21):e831.
- 7.Munoz-Quiles C, et al. Population-based Analysis of Bronchiolitis Epidemiology in Valencia, Spain. *Pediatr Infect Dis J*. 2016;35(3):275-80.
- 8.Acedo L, et al. Mathematical modelling of respiratory syncytial virus (RSV): vaccination strategies and budget applications. *Epidemiol Infect*. 2010;138(6):853-60.
- 9.Horizon 2020. Respiratory Syncytial Virus Consortium in Europe (RESCEU) 2017 [Available from: www.resceu.com].
- 10.Díez Domingo J, et al. [Incidence and cost of hospitalizations for bronchiolitis and respiratory syncytial virus infections in the autonomous community of Valencia in Spain (2001 and 2002)]. *An Pediatr (Barc)*. 2006;65(4):325-30.
- 11.Turner TL, et al. Respiratory syncytial virus: current and emerging treatment options. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2014;6:217-25.
- 12.Wright AL, et al. The Tucson Children's Respiratory Study. II. Lower respiratory tract illness in the first year of life. *Am J Epidemiol*. 1989;129(6):1232-46.
- 13.Lazaro y de Mercado P, et al. [The efficiency (cost-effectiveness) of palivizumab as prophylaxis against respiratory syncytial virus infection in premature infants with a gestational age of 32-35 weeks in Spain]. *An Pediatr (Barc)*. 2006;65(4):316-24.

14. Meijboom MJ, et al. Cost-effectiveness of potential infant vaccination against respiratory syncytial virus infection in The Netherlands. *Vaccine*. 2012;30(31):4691-700.
15. Shook BC, et al. Recent Advances in Developing Antiviral Therapies for Respiratory Syncytial Virus. *Top Curr Chem (J)*. 2017;375(2):40.
16. RSV Vaccine Snapshot [Internet]. 2016. Available from: <http://www.path.org/vaccineresources/files/RSV-snapshot-December2016.pdf>.
17. Drysdale SB, et al. RSV vaccine use--the missing data. *Expert Rev Vaccines*. 2016;15(2):149-.
18. Neuzil KM. Progress toward a Respiratory Syncytial Virus Vaccine. *Clin Vaccine Immunol*. 2016;23(3):186-8.
19. Giersing BK, et al. Meeting report: WHO consultation on Respiratory Syncytial Virus (RSV) vaccine development, Geneva, 25-26 April 2016. *Vaccine*. 2017.
20. Herdman M, et al. [EuroQol-5D: a simple alternative for measuring health-related quality of life in primary care]. *Aten Primaria*. 2001;28(6):425-30.
21. Javier SA. Evaluación económica de medicamentos y tecnologías sanitarias 2012.
22. Pinto-Prades JL, et al. [Cost effectiveness analysis in health]. *Aten Primaria*. 2001;27(4):275-8.
23. Ruiz M, Rejas J, et al. [Adaptation and validation of the Health Utilities Index Mark 3 into Spanish and correction norms for Spanish population]. *Med Clin (Barc)*. 2003;120(3):89-96.
24. Sung L, et al. Construct validation of the Health Utilities Index and the Child Health Questionnaire in children undergoing cancer chemotherapy. *Br J Cancer*. 2003;88(8):1185-90.
25. Marlow R, et al. Quality of life impacts from rotavirus gastroenteritis on children and their families in the UK. *Vaccine*. 2015;33(39):5212-6.
26. Hirsch IB, et al. Incorporating Site-Less Clinical Trials Into Drug Development: A Framework for Action. *Clin Ther*. 2017.
27. Orri M, et al. Cummings SR. Web-based trial to evaluate the efficacy and safety of tolterodine ER 4 mg in participants with overactive bladder: REMOTE trial. *Contemp Clin Trials*. 2014;38(2):190-7.
28. Pouwels KB, et al. Potential Cost-Effectiveness of RSV Vaccination of Infants and Pregnant Women in Turkey: An Illustration Based on Bursa Data. *PLoS One*. 2016;11(9):e0163567.
29. Shim E, et al. Impact of transmission dynamics on the cost-effectiveness of rotavirus vaccination. *Vaccine*. 2009;27(30):4025-30.
30. Greenough A, et al. Health care utilisation of prematurely born, preschool children related to hospitalisation for RSV infection. *Arch Dis Child*. 2004;89(7):673-8.
31. LM R. Deriving health utility weights for infants with respiratory syncytial virus (RSV): University of British Columbia; 2013.
32. Fred, Brauer CC-C. *Mathematical Models in Population Biology and Epidemiology* 2012.
33. Corral Baena S, et al. [Use of MBDS as a tool for the detection of drug-related adverse events]. *Farm Hosp*. 2004;28(4):258-65.
34. Munoz I, et al. [Microbiological Surveillance Network in the Valencian community]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2008;26(2):77-81.
35. Díez-Domingo J. Congreso 1ª Jornada sobre Bronquiolitis en España. La mejora de la salud infantil mediante acciones de salud pública; Madrid, Spain 2013.

3.- Hipótesis y Objetivos concretos de la investigación

- Plantear la hipótesis de trabajo principal que sirva como hilo conductor a lo largo de todo el proyecto. Empezando por la detección de un problema o necesidad no resuelta hasta que se espera obtener de la consecución de este proyecto.
- Debe responder a la pregunta ¿Qué?
- Normalmente se plantea un objetivo general y varios objetivos específicos.
- Los objetivos deben ser innovadores, originales y deben tener relevancia para el proyecto. Deben ser evaluables, factibles y congruentes.
- Todos los objetivos empiezan por infinitivos (buscar taxonomía de Bloom).
- los objetivos son acciones concisas y concretas y pretenden una meta alcanzable, un logro.
- En total, el número de objetivos no debe ser muy elevado.
- El resto del planteamiento del proyecto puede basarse en los diferentes objetivos específicos planteados, que pueden estar incluso ordenados o numerados. Esto mejora la lectura del proyecto por parte de los evaluadores, proporcionando limpieza y orden.

Objetivo general

Analizar la pérdida de calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) debida a la enfermedad por VRS en menores de 2 años y sus familias en la Comunidad Valenciana.

Objetivos específicos

1. Estimar la pérdida de calidad de vida relacionada con la salud (CVRS), debida a la enfermedad por VRS en menores de 2 años y sus familias en la Comunidad Valenciana, a través de cuestionarios en formato PDA/Tablet. Esto permitirá obtener los índices de utilidad medidos en años de vida ajustados por calidad (AVAC).
2. Evaluar el coste sanitario directo de las infecciones por VRS en menores de 2 años en la Comunidad Valenciana, tanto en atención primaria (AP) como en atención hospitalaria (AH).
3. Evaluar los costes indirectos (ausencias laborales de los padres/tutores y de guardería) de las infecciones por VRS en niños menores de 2 años.
4. Estimación de la prevalencia de la infección por VRS en menores de 2 años de la Comunidad Valenciana.

Hipótesis

La próxima aparición de nuevas vacunas frente al VRS, tanto para la mujer embarazada como para el lactante, hace imprescindible disponer de los elementos que permitan llevar a cabo las evaluaciones económicas. Para ello, se requiere de un estudio exhaustivo de la pérdida de utilidad debida a la enfermedad por VRS en España, la cual esperamos sea alrededor de 12-16

puntos más baja durante la enfermedad.

4.- Metodología:

DISEÑO

Estudio prospectivo, multicéntrico y observacional para la estimación de la pérdida de CVRS debido a la infección por VRS, el cálculo de los índices de utilidad y el porcentaje de infecciones del tracto respiratorio inferior causadas por el VRS.

Población de estudio: menores de 0 a 24 meses de edad, atendidos en el Hospital Francesc de Borja de Gandía o en los centros de salud de Paiporta, Nazaret, La Eliana y Castellón, durante septiembre 2018-mayo 2019.

Criterios de inclusión: 1) menores de 24 meses de edad atendidos en los centros participantes, 2) sospecha de infección por VRS o de infección del tracto respiratorio inferior: fiebres sin foco (temperatura oral o axilar $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$ o una temperatura rectal $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$), con patologías respiratorias bajas o sibilancias, 3) haber pasado menos de 7 días desde la aparición de los síntomas, 4) consentimiento informado por escrito obtenido de los padres o representante legal del sujeto.

Criterios de exclusión: 1) administración previa, de palivizumab, 2) profilaxis con inmunoglobulina intravenosa 30 días previos al diagnóstico, 3) problemas de comprensión o comunicación de los padres/tutores.

Consentimiento informado: Se verificará la elegibilidad de los menores y se obtendrá el consentimiento informado. Al menos la madre, el padre, o el/la representante legal del menor debe firmar personalmente y fechar el formulario de consentimiento informado antes de realizar cualquier procedimiento específico del estudio. Después de la explicación del estudio, la información escrita del participante y el consentimiento informado serán presentados a los padres / representante (s) legal detallando la naturaleza exacta del estudio, las implicaciones y restricciones del protocolo. Se indicará claramente que son libres de retirarse del estudio en cualquier momento por cualquier razón, sin perjuicio de la atención futura, y sin la obligación de dar la razón de la retirada.

Reclutamiento: vigilancia activa durante la temporada epidemiológica (septiembre 2018-abril 2019) en todos los centros participantes.

Recogida de variables: sexo, fecha de nacimiento, peso, código postal, diagnóstico médico, centro de salud, departamento de salud, número de hermanos y posición familiar, hacinamiento, prematuridad, situación preescolar, ocupación de padres/tutores, hábito tabáquico en padres/cuidadores, estación vírica, fecha de inclusión, comorbilidades, inmunodeficiencias, tratamientos, vacunas.

Diagnóstico de VRS: test de confirmación inmunocromatográfico en muestras nasofaríngeas, cuya sensibilidad (92,3%) y especificidad (93.3%) han sido contrastadas con cultivos y pruebas de inmunofluorescencia.

Cálculo de la utilidad (AVAC/QALY): se valorará la calidad de vida de los niños y niñas con el cuestionario Health Utilities Index 2 (HUI-2) y el EuroQol (EQ-5D-5L), el cual está compuesto por dos partes, la primera permite definir la repercusión de la enfermedad de los menores en la calidad de vida de las madres/padres/cuidadores, y la segunda es una escala visual analógica graduada de 0 (peor estado de salud imaginable) a 100 (mejor estado de salud imaginable), para ayudar a los encuestados a describir cómo afecta el estado de salud de su hijo en su calidad de vida, de forma visual. Los datos se ponderarán aplicando los coeficientes y tablas que se proporcionan junto con las licencias de los cuestionarios, para calcular las utilidades (AVAC). Los cuestionarios se rellenarán los días 0 (cuando se confirma la infección por VRS y se recluta), los días 7 y 14 (evaluación de seguimiento de la enfermedad), y el día 30 (considerado como recuperación completada, que servirá como evaluación basal y como control intrasujeto).

Desarrollo de la aplicación informática: para evitar la falta de adherencia y el elevado coste en personal que requerirían los cuestionarios en papel, se desarrollará una aplicación informática (App) donde se utilizará la versión digital validada (PDA/Tablet) de los cuestionarios junto con una encuesta para valorar el consumo de recursos. Los participantes recibirán alertas a través de dicha App los días que deban rellenar los cuestionarios. Los datos obtenidos, se ponderarán de forma directa en un servidor informático y se almacenarán en una base de datos para su posterior tratamiento. El equipo investigador, instruirá a los participantes acerca de los cuestionarios y la App el día 0. Para los escasos participantes que no dispongan de estas tecnologías, seguirá estando disponible la versión en papel. En estos sujetos, se solicitará permiso para llamarlos por teléfono los días en que se requiera rellenar el cuestionario, como recordatorio.

Seguimiento: a los menores de 2 años que cumplan con los criterios de inclusión y den positivo en la prueba de confirmación del VRS y a sus familiares, se les pasará la encuesta (informatizada/papel) los días 7, 14 y 30. Aquellos infantes que den negativo en la prueba de confirmación del VRS servirán para la estimación de la prevalencia.

Cálculo de costes: el gasto sanitario se obtendrá de la encuesta a través de la App o en papel.

a) Costos directos: se obtendrá el gasto que suponen las infecciones por VRS en 1) Estancias hospitalarias: se recogerán datos de las estancias hospitalarias y en unidades de cuidados intensivos (UCI), así como su duración, 2) Atención en consultas de urgencias: se recogerán datos del número de veces que acuden a urgencias, 3) Atención Primaria (AP): se obtendrán datos de número de consultas atendidas en los centros de atención primaria, 4) Farmacia: se obtendrán datos del gasto farmacéutico asociado a la enfermedad, tanto para el sistema nacional de salud (SNS), como para los pacientes.

b) Costes indirectos: se obtendrán datos de días de trabajo perdidos por los padres/cuidadores, y días de guardería perdidos debido a la enfermedad del infante.

Limitaciones: las medidas de calidad de vida relacionadas con la salud en lactantes infantes dependen del informe de los padres y pueden verse influidas por el estado de salud de los mismos. Pero, esta metodología, está recomendada por instituciones como el Nacional Institute for Health and Care Excellence (NICE) y utilizada en otros para el cálculo de la utilidad en niños menores de 3 años (Brisson et al, *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2010; Marlow et al, *Vaccine* 2015). Además, las tablas de baremación obtienen los datos de la población general utilizando los mismos cuestionarios para padres/cuidadores, haciendo comparables los resultados.

Análisis estadístico

a) Tamaño de muestra: se estima que se necesitarían aproximadamente 106 sujetos VRS positivos para detectar una diferencia de medias de utilidad (HUI2) de 0.11 puntos (DE 0.4), considerando un nivel de confianza del 95%, una potencia del 80% y asumiendo que se trata de una muestra donde los datos no son independientes. Dado que el virus es el causante del 50%-80% de las bronquiolitis necesitaremos reclutar al menos 200 sujetos (100 niñas y 100 niños) para encontrar esta proporción de VRS positivos.

b) Estimación de la pérdida de utilidades: la CVRS perdida debido a VRS será evaluada siguiendo el manual de procedimientos asociados con los cuestionarios HUI2 y EQ-5D-5L y los algoritmos estándar para convertir las respuestas en niveles de atributos de salud (Utilidad). La pérdida individual en términos de AVAC para cada paciente se calculará utilizando la siguiente fórmula: $AVAC = (U \cdot d) / 365$, donde "U" es utilidad perdida y "d" son días de duración de la enfermedad. Se estimará la diferencia media de utilidades entre el valor obtenido el día 0 (cuando se presentó enfermo en uno de los centros participantes), hasta el nivel basal (entendido como el valor obtenido tras recuperación total 30 días tras la infección). También se estudiará la pérdida de calidad de vida en los siguientes escenarios: a) menores infectados por el VRS que acuden a los servicios de atención primaria y no requieren hospitalización b) menores infectados por el VRS que acuden a las unidades de urgencias del hospital y no requieren hospitalización, c) menores infectados por el VRS que acuden a las unidades de urgencias del hospital requiriendo hospitalización, d) menores infectados por el VRS que acuden a las unidades de urgencias del hospital y acceden a la unidad de cuidados intensivos (UCI).

c) Estimación de costes: el coste neto de la infección por VRS para el SNS en nuestra población de estudio, se obtendrá de la suma de los costes en atención hospitalaria (AH) y atención primaria (AP) obtenidos en nuestro estudio prospectivo, así como del gasto farmacéutico requerido por la enfermedad.

d) Estimación de la prevalencia: se llevará a cabo una estimación teniendo en cuenta la heterogeneidad entre reclutadores.

Todos los análisis tendrán en cuenta la perspectiva de género para evitar posibles sesgos en los futuros análisis coste-utilidad, estratificando por sexo el análisis.

Consideraciones éticas: el estudio se llevará a cabo en conformidad con las Guías de buenas prácticas epidemiológicas, los principios reguladores de la Declaración de Helsinki y la Ley oficial de protección de datos 15/99. El estudio será sometido a la aprobación del Comité Ético de Investigación con medicamentos (CEIm). Los datos del estudio serán siempre codificados y se ingresarán en una base de datos electrónica protegida con contraseña. Los participantes serán identificados por un número específico de participante en el estudio. Todos los documentos se almacenarán de forma segura y sólo serán accesibles para el personal del estudio y el personal autorizado del Área de Investigación en Vacunas (AIV) de FISABIO. Los datos serán recogidos y conservados de acuerdo con la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal y los Procedimientos Normalizados de Trabajo (PNT) del AIV-FISABIO para el tratamiento de datos personales y confidenciales. El equipo del estudio será responsable de la recopilación de datos, registro y control de calidad. Los documentos de estudio (papel) serán enviados a FISABIO para la entrada y almacenamiento de datos en diferentes sobres para asegurar el anonimato de los participantes. Los documentos se mantendrán en un lugar seguro durante y después de que el ensayo haya terminado. Todos los documentos fuente serán retenidos por un período de cinco años después del final del estudio. Se pedirá la clasificación de la AEMPS como Estudios observacionales No-EPA.

5.- Plan de trabajo

- en este apartado se tienen que definir las tareas que va a realizar el candidato y relacionarlas con los objetivos

(punto 3).

- hay que hacer una planificación temporal de las tareas definidas
- es conveniente hacer un cronograma, para ver la distribución de tareas.
- una forma de hacer la distribución de tareas es definir cuáles son los paquetes de trabajo (WP1), dotarlos de un carácter secuencial. Asignar a cada una de esas acciones un responsable de actuación (entre el IP y los miembros del equipo) y dar una temporalidad a esas acciones.
- los cronogramas deben ser realistas y basarse en la consecución de los objetivos y tareas planteados, ya que da una idea inicial de la viabilidad temporal del proyecto.
- Equipo de investigación: un grupo balanceado, que ayude a la idea y a ser posible de régimen multidisciplinar.

En primer lugar, el equipo deberá recibir la aprobación del CEIc y la clasificación de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPs).

El Grupo del Área de Investigación en Vacunas (AIV-FISABIO) ha desarrollado el proyecto, además, se encargará de la coordinación del estudio prospectivo. La experiencia del IP en la realización de ensayos clínicos será fundamental en la coordinación, implementación y recogida de datos del estudio prospectivo. El AIV coordina una red de pediatría en investigación primaria de 20 años de experiencia para la realización de ensayos clínicos. El IP de la presente convocatoria está en continuo contacto con dicha red para la realización de los ensayos clínicos.

El equipo investigador ya ha contactado con un grupo de informáticos para el desarrollo de la aplicación informática durante los meses previos al comienzo de la temporada de VRS.

El Grupo del Área de Investigación en Servicios de Salud (AISS) aportarán su experiencia investigadora en resultados de salud, evaluación económica, así como en estudios de utilización de medicamentos y farmacoepidemiología. La colaboración entre ambos grupos será fundamental tanto en el análisis de los datos como en la interpretación de los resultados.

OBJETIVO	TAREAS	PARTICIPANTES	2018												2019											
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
ESTUDIO PROSPECTIVO	Aprobación del CEIc y clasificación por la AEMPs	AOS, CMQ, CRB, YSAT																								
	Coordinación e implementación del estudio	AOS, CMQ																								
	Coordinación del reclutamiento	AOS, CMQ																								
	Desarrollo App	AOS, MLL, CMQ																								
	Recolección de datos de cuestionarios	AOS, MLL, CMQ, CRB, YSAT																								
	Manejo y análisis de datos de utilidad e impacto de VRS	AOS, MLL, CMQ, CRB, YSAT																								
RESULTADOS	Interpretación de los resultados	AOS, MLL, CMQ, CRB, YSAT																								
	Redacción del Informe final	AOS, CMQ; MLL, CRB, YSAT																								
	Preparación publicaciones científica	AOS, CMQ; MLL																								

Equipo de investigación:

La Fundación FISABIO es una entidad sin ánimo de lucro de carácter científico y asistencial, cuyo fin primordial es el fomento, impulso y desarrollo de la investigación científico-técnica, sanitaria y biomédica en la Comunidad Valenciana. FISABIO asume la gestión de la actividad científica realizada en 17 (de los 24) Departamentos de Salud de la Comunidad Valenciana, así como en salud pública, prestando servicio a más de 1500 profesionales de la red sanitaria valenciana. Además, coordina la Red Valenciana de Biobancos.

El equipo investigador lo conforma un grupo multidisciplinar en el que se ven representados ambos géneros, siendo la mayoría mujeres. Dicho equipo pertenece al Área de investigación en Vacunas (AIV) y al Área de Investigación en Servicios de Salud (AISS) pertenecientes a FISABIO-Salud Pública. Los miembros del equipo son Alejandro Orrico Sánchez (AOS, Doctor en biomedicina y farmacia), Clara L. Rodríguez Bernal (CRB, Doctora en Salud Pública), Yared Santa Ana Téllez (YSAT, Doctora en Farmacoepidemiología), Cintia Muñoz Quiles (CMQ, Doctora en Biología) y Mónica López Lacort (MLL,

matemática/investigadora). Entre ellos presentan gran complementariedad ya que, por una parte el AIV presenta gran experiencia en la realización de estudios prospectivos (ensayos clínicos en el área de pediatría y vacunas en Atención Primaria) y el AISS cuenta con una dilatada experiencia en investigación en resultados de salud y evaluación económica. Ambos grupos cuentan, además, con amplia experiencia en investigación en epidemiología y salud pública, contando con un número importante de publicaciones científicas de alto impacto que avalan dicha experiencia.

El Investigador Principal, el Dr. Alejandro Orrico Sánchez (AOS) (farmacéutico/investigador) posee una intensa experiencia investigadora a nivel nacional e internacional. Ha sido investigador post-doctoral en una universidad de prestigio como la Université Pierre et Marie Curie de París, y es profesor asociado de la Universitat de Valencia. En un año y medio en el AIV-FISABIO, participa en la coordinación de 2 proyectos del programa europeo H2020, el DRIVE y el RESCEU. Se trata de proyectos en el campo del sistema respiratorio, siendo el objetivo de uno de ellos el VRS (Respiratory Syncytial Virus Consortium in Europe, RESCEU). Además ostenta el cargo de farmacéutico responsable de los ensayos clínicos del AIV, donde ha participado en la realización de más de 8 Ensayos Clínicos. Uno de los ensayos en marcha es un Fase I de la futura vacuna (ChAd155) frente al VRS en niños.

6.- Medios disponibles

- Medios disponibles en los centros de realización de la investigación ya descritos:

*Tecnológicos (software, equipos), ya que no se permite la compra de material inventariable.

*Humanos (servicios de soporte y centrales: informático).

*Materiales (espacios, soporte bibliográfico).

El proyecto se coordinará desde las instalaciones del Área de Investigación en Vacunas (AIV) FISABIO-Salud Pública. Entre los medios disponibles para la realización del proyecto tenemos:

El AIV cuenta con años de experiencia en la realización de ensayos clínicos de interés para salud pública en colaboración con la industria, proporcionando formación a técnicos sanitarios para llevar a cabo los estudios. Coordinamos una red de pediatría en investigación primaria de 20 años de experiencia (Vaccine Institute of Valencia, VIVA) (Citas*). La infraestructura de pediatras, coordinadores, administrativos y técnicos con experiencia en el seguimiento de pacientes estará a nuestra disposición.

*1) Garcés-Sánchez M, Renales-Toboso M, Bóveda-García M, Díez-Domingo J. [Measles, mumps, and rubella vaccine. Resurgence of measles in Europe]. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2015. 2) Díez-Domingo J, Baldó JM, Planelles-Catarino MV, Garcés-Sánchez M, Ubeda I, Jubert-Rosich A, Marès J, Garcia-Corbeira P, Moris P, Teko M, Vanden Abeele C, Gillard P. Phase II, randomized, open, controlled study of AS03-adjuvanted H5N1 pre-pandemic influenza vaccine in children aged 3 to 9 years: follow-up of safety and immunogenicity persistence at 24 months post-vaccination. *Influenza Other Respir Viruses.* 2015. 3) Díez-Domingo J, Ballester A, Baldó JM, Planelles MV, Villarroja JV, Alvarez T, Carmen Peidró M, Calero P, Garcés MD, Sorribes I, Graullera M, Jubert A, San-Martín M, González A. Incidence of pertussis in persons < or =15 years of age in Valencia, Spain: seroprevalence of antibodies to pertussis toxin (PT) in children, adolescents and adults. *J Infect.* 2004.

El estudio prospectivo, se realizará en un hospital regional de la Comunidad Valenciana, así como, en tres centros de Atención Primaria de la Consellería de Sanitat. Los centros poseen todo el equipamiento necesario para el reclutamiento de pacientes y su diagnóstico en el desarrollo del proyecto. Únicamente necesitarán las pruebas para el diagnóstico rápido de VRS.

Como soporte a los datos y los programas informáticos necesarios para la investigación planteada, se dispone de los servidores residentes en el Centro Regional de Informática de la Consellería de Sanitat, con capacidad necesaria para abordar este proyecto y ampliaciones posteriores.

Se dispone de apoyo al desarrollo de los modelos econométricos y estadísticos desde FISABIO. Se utilizarán paquetes de ofimática para el tratamiento y presentación de los datos (Access y Excel), STATA, R y WinBUGS para el tratamiento estadístico.

a de de 201

Investigador responsable del projecte / *Investigador responsable del proyecto*

Firma / *Firma*: