



FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

TRABAJO FIN DE MÁSTER

**Eficacia y seguridad de los nuevos antivirales
directos para el tratamiento del Virus de la
Hepatitis C genotipo 1**

Alumno: Diana Lacruz Guzmán

Tutor: Patricio Mas Serrano

Curso: 2015-2016

Eficacia y seguridad de los nuevos antivirales directos para el tratamiento del Virus de la Hepatitis C genotipo 1

RESUMEN

La hepatitis C es una enfermedad infecciosa e inflamatoria que afecta principalmente al hígado. Esta enfermedad se encuentra ampliamente distribuida y se estima que entre 170 y 185 millones de personas están infectadas en todo el mundo.

El tratamiento de la Hepatitis C crónica ha evolucionado en los últimos años pasando de los tratamientos con Interferon que presentaban unas tasas de respuesta muy bajas y muchos efectos adversos a los tratamientos libres de Interferon con unas tasas de respuesta de más del 80% y muy pocas reacciones adversas según muestran los ensayos clínicos realizados.

Con este proyecto de investigación se pretende evaluar la eficacia y seguridad de los nuevos antivirales de acción directa en una cohorte de pacientes de nuestra área de salud para aportar información sobre la efectividad y resultados en salud en la práctica real.

Palabras clave: hepatitis C, eficacia, seguridad, antivirales de acción directa

Eficacia y seguridad de los nuevos antivirales directos para el tratamiento del Virus de la Hepatitis C genotipo 1

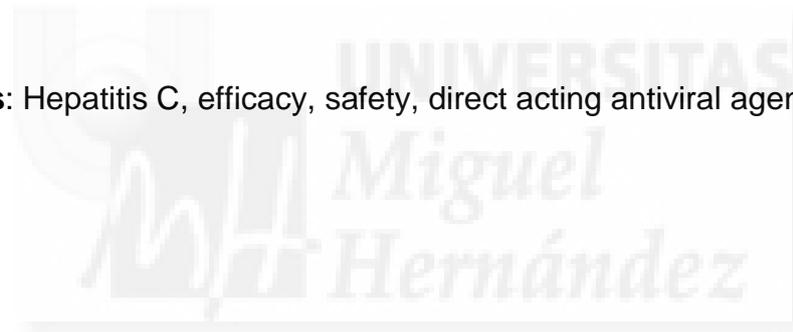
Summary

Hepatitis C is an infectious and inflammatory disease that primarily affects the liver. This disease is widely distributed and it is estimated that between 170 and 185 million people are infected worldwide.

Treatment of Chronic Hepatitis C has evolved in recent years from treatment with interferon with low rates of response and many adverse events to free Interferon treatments with response rates of more than 80% and few adverse events as shown by clinical trials.

The aim of this research project is to evaluate the efficacy and safety of new direct acting antivirals in a cohort of patients in our health area to provide information on the effectiveness and health outcomes in real clinical practice.

Key words: Hepatitis C, efficacy, safety, direct acting antiviral agents



INDICE

1) Introducción.....	4
2) Hipótesis del estudio.....	8
3) Objetivo.....	8
4) Metodología	
4.1) Diseño del estudio.....	8
4.2) Sujetos del estudio.....	9
4.3) Tamaño de muestra y estrategia de muestreo.....	9
4.4) Variables del estudio.....	11
4.5) Recogida de variables.....	12
4.6) Análisis estadístico.....	13
4.7) Limitaciones.....	14
5) Plan de trabajo.....	14
6) Aspectos éticos.....	16
7) Aplicabilidad y utilidad de los resultados.....	17
8) Presupuesto.....	17
9) Bibliografía.....	18
10) Anexos	23

INTRODUCCIÓN

La hepatitis C es una enfermedad infecciosa e inflamatoria que afecta principalmente al hígado y es causada por un pequeño virus ARN, monocatenario y lineal, siendo el único miembro del género *Hepacivirus* en la familia *Flaviviridae*

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) puede manifestarse de varias formas, desde una hepatitis aguda a una hepatitis crónica o una cirrosis hepática. La mayoría de los pacientes con Hepatitis C Crónica permanecen asintomáticos durante años, pero a pesar de ello, pueden desarrollar una enfermedad hepática lentamente progresiva evolucionando a formas más graves, como son la cirrosis hepática y el hepatocarcinoma. En los pacientes que experimentan síntomas, la enfermedad aguda generalmente dura de 2 a 12 semanas. Los síntomas pueden incluir ictericia, náuseas, orina oscura, cansancio, pérdida de peso y dolor en el cuadrante superior derecho del abdomen (1).

Se estima que entre 170 y 185 millones de personas están infectadas por el VHC en todo el mundo, aunque la distribución geográfica no es homogénea. La seroprevalencia global del VHC es mayor en Asia central y del Este y en el Norte de África-Oriente Medio. La incidencia anual estimada a nivel mundial es de 3 a 4 millones de casos nuevos y la mortalidad anual por enfermedades hepáticas relacionadas con la infección se estima en 350000 personas al año. En España la prevalencia de anticuerpos en adultos se estima que es de 1.7% (0.4-2.6%), y la prevalencia de la viremia en adultos de 1.2% (0.3-1.8%) (2). El virus se clasifica mayoritariamente en seis genotipos (del 1 al 6) que tienen una distribución mundial determinada, y están relacionados con el tipo de transmisión de la infección y con una posibilidad de respuesta al tratamiento diferente. Además, los genotipos se clasifican en subgenotipos o subtipos (a, b, c, d, etc.). Esta clasificación se debe a la elevada variabilidad que acumula el virus en su genoma. El genotipo más

Eficacia y seguridad de los nuevos antivirales directos para el tratamiento del Virus de la Hepatitis C genotipo 1

común en todo el mundo es el genotipo 1, que representa el 72% en EEUU y el 75% de todos los casos de la infección crónica por el VHC (1). En España la distribución de los casos por genotipos más frecuentes es como sigue: 1b (43.8%), 1a (25.5%) y 3 (19.6%) (2).

Podemos dividir la enfermedad en Hepatitis C aguda y crónica. La hepatitis C aguda en la mayoría de los casos (60-75%) cursa de forma asintomática. Del 10-30% de los casos normalizan transaminasas y negativizan el ARN-VHC y del 10-20% normalizan transaminasas pero mantienen el ARN-VHC positivo. El 40-60% restante mantienen elevadas las transaminasas y positivo el ARN-VHC más allá de 6 meses tras la infección, con una evolución a la forma crónica de la enfermedad, siendo a partir de este momento cuando pasa a considerarse como Hepatitis C Crónica. Los pacientes con Hepatitis C Crónica a largo plazo pueden evolucionar a cirrosis hepática y hepatocarcinoma. El método Metavir clasifica la cirrosis según el grado de fibrosis. En una escala de 0-4 (según el histopatólogo), 0 indica ausencia de actividad y 3 ó 4 significa actividad intensa (3).

El objetivo principal del tratamiento de la Hepatitis C Crónica es curar la infección. La infección se cura en más del 99% de los pacientes que logran una respuesta virológica sostenida (RVS), definida como ARN del VHC indetectable 24 semanas después de la terminación del tratamiento, reduciéndose el riesgo de desarrollar cirrosis, carcinoma hepatocelular, necesidad de trasplante hepático e incluso la muerte. Actualmente se considera adecuado para evaluar la erradicación, la respuesta viral sostenida en la semana 12 postratamiento (4).

Durante los últimos años se ha producido una evolución espectacular del tratamiento. Hasta el año 2011 la terapia disponible consistía en la biterapia de interferon pegilado (PegINF) alfa-2a o alfa-2b junto con ribavirina (RVB) administradas durante 24 o 48 semanas (5). Sin embargo con esta terapia,

Eficacia y seguridad de los nuevos antivirales directos para el tratamiento del Virus de la Hepatitis C genotipo 1

únicamente el 50% de los pacientes infectados por el genotipo 1 alcanzaban respuesta viral sostenida (RVS) y además presentaban una tasa de efectos adversos importantes. En 2011 cambió por completo el arsenal terapéutico del VHC con la aparición de la primera generación de inhibidores de la proteasa (IP) del VHC: boceprevir y telaprevir (6). Esta terapia requería su administración en combinación con PegINF y RBV (triple terapia). La aparición de estos agentes antivirales directos permitió alcanzar tasas de RVS significativamente mayores comparado con la biterapia (5,7–9). Sin embargo, a pesar de los grandes beneficios clínicos conseguidos con la triple terapia, hubo una serie de inconvenientes; por un lado el aumento considerable de efectos secundarios de carácter grave y por otro lado la necesidad de administrar los IP con PegINF y RBV aumentando considerablemente la complejidad del régimen terapéutico (10).

Durante el 2014 han aparecido nuevas generaciones de inhibidores de la proteasa del VHC. Entre estos nuevos fármacos se encuentran el simeprevir (Sime), el sofosbuvir (Sofos), el daclatasvir (Dacla), la combinación ledipasvir/sofosbuvir (Ledi/Sofos) y la combinación ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (Omb/pari/rito) y dasabuvir (Dasa).

Simeprevir es un inhibidor específico de la serin proteasa NS3/4A del VHC que se debe utilizar en combinación con PegINF + RVB o en combinación con Sofosbuvir, inhibidor de la polimerasa del ARN dependiente del ARN NS5B del VHC +/- RBV según el genotipo del virus, estado de cirrosis del paciente o si se trata de pacientes naive o previamente tratados (11,12).

Daclatasvir es un inhibidor de la proteína NS5A del VHC que también se debe usar en combinación con sofosbuvir +/- RBV según el genotipo del virus y la presencia o no de cirrosis (13).

Eficacia y seguridad de los nuevos antivirales directos para el tratamiento del Virus de la Hepatitis C genotipo 1

Ledipasvir es un inhibidor de la proteína NS5A del VHC coformulado con sofosbuvir por lo que se puede administrar como comprimido único al día o en combinación con RBV según el genotipo del virus y la presencia o no de cirrosis (14).

La combinación ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con dasabuvir combina tres antivirales de acción directa con diferentes mecanismos de acción frente al VHC. Ombitasvir es un inhibidor de la NS5A del VHC, paritaprevir es un inhibidor de la proteasa NS3/4A del VHC, ritonavir carece de actividad frente al VHC (es un inhibidor del CYP3A que aumenta la exposición sistémica de paritaprevir) y dasabuvir es un inhibidor de la polimerasa del ARN dependiente del ARN del VHC codificada por el gen NS5B (15,16). La coformulación ombitasvir/paritaprevir/ritonavir se puede utilizar sin dasabuvir en el caso de pacientes con genotipo 4 (15).

Estos nuevos antivirales de acción directa son más eficaces, seguros y mejor tolerados que los tratamientos previos (17–27). Al mismo tiempo, se carece de información suficiente en la práctica real sobre efectividad terapéutica y resultados en salud de estos nuevos antivirales de acción directa, por ello se decide evaluar su eficacia y seguridad en una pequeña cohorte de pacientes de nuestra área de salud.

Eficacia y seguridad de los nuevos antivirales directos para el tratamiento del Virus de la Hepatitis C genotipo 1

1) HIPÓTESIS DEL ESTUDIO

Los nuevos antivirales de acción directa frente al virus de la Hepatitis C presentan una eficacia superior al 90%. Además la incidencia de reacciones adversas con estos tratamientos es muy baja.

2) OBJETIVO

Objetivo principal: evaluar la eficacia en términos de respuesta viral sostenida (RVS) de los antivirales de acción directa de 2ª generación utilizados para el tratamiento de pacientes diagnosticados de VHC genotipo 1.

Objetivos secundarios:

- 1) Evaluación de la seguridad de los antivirales de acción directa utilizados: sofos/ledi +/- RBV, sofos + sime +/- RBV, sofos + daclas +/- RBV, sofos +/- RBV, omb/pari/rito +/- dasa +/- RBV
- 2) Comparación de la eficacia y seguridad de los diferentes tratamientos utilizados.

3) METODOLOGIA

4.1) DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio observacional descriptivo de una cohorte de pacientes diagnosticados de VHC genotipo 1.

Ámbito de estudio: Servicios de Digestivo y de Medicina Infecciosa del Hospital Universitario Santa Lucía de Cartagena donde se atiende a los pacientes diagnosticados de Virus de Hepatitis C y Servicio de Farmacia del mismo hospital donde se dispensa la medicación a estos pacientes.

4.2) SUJETOS DEL ESTUDIO

Criterios de inclusión: Pacientes diagnosticados de virus de la Hepatitis C genotipo 1 tanto mono infectados como coinfectados y que inicien y finalicen tratamiento con las siguientes estrategias terapéuticas: sofos/ledi +/- RBV, sofos + sime +/- RBV, sofos + daclas +/- RBV, sofos +/- RBV y omb/pari/rito +/- dasa +/- RBV durante el periodo de estudio.

Criterios de exclusión: pacientes que no hayan finalizado el tratamiento durante el periodo de estudio por cualquier motivo.

4.3) TAMAÑO DE MUESTRA Y ESTRATEGIA DE MUESTREO

Durante el año 2015 han iniciado tratamiento con estrategias terapéuticas libres de interferon un total de 187 pacientes diagnosticados del virus de la Hepatitis C genotipo 1 en nuestro hospital.

No procede calcular el tamaño muestral ya que no podemos reclutar pacientes al ser un estudio observacional descriptivo. Se procede a calcular la precisión de la estimación de la eficacia en base a la eficacia de estudios previos y nuestro tamaño muestral, es decir, la amplitud del intervalo de confianza que obtendríamos con nuestra población. Para el cálculo de la precisión se ha utilizado

Eficacia y seguridad de los nuevos antivirales directos para el tratamiento del Virus de la Hepatitis C genotipo 1

el programa estadístico EPIDAT, utilizando un nivel de confianza del 95% ($\alpha = 0.05$), nuestro tamaño de muestra con cada uno de los tratamientos estudiados y el porcentaje de respuesta según cada uno de los estudios previos.

Según los estudios ION-1, ION-2 e ION-3 el porcentaje de RVS a las 12 semanas tras finalizar el tratamiento con sofosbuvir/ledipasvir fue de 99%, 94% y del 96% respectivamente. En nuestro estudio disponemos de una muestra de 88 pacientes en tratamiento con sofosbuvir/ledipasvir lo que se corresponde con una precisión del 2.1%%, 4.96% y del 4.1% respectivamente.

Según el estudio COSMOS el porcentaje de RVS a las 12 semanas tras finalizar el tratamiento con simeprevir y sofosbuvir fue de 93%. En nuestro estudio disponemos de una muestra de 42 pacientes en tratamiento con simeprevir y sofosbuvir lo que se corresponde con una precisión del 5,9%.

En el estudio pivotal A1444040 el porcentaje de RVS a las 12 semanas tras finalizar el tratamiento con daclatasvir y sofosbuvir fue de 98%. En nuestro estudio disponemos de una muestra de 11 pacientes en tratamiento con daclatasvir y sofosbuvir lo que se corresponde con una precisión de 11,6%.

En el estudio TURQUOISE II el porcentaje de RVS a las 12 semanas de finalizar el tratamiento con ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir fue del 91.8 % en pacientes con el genotipo 1a del virus y del 98.5 % en pacientes con el genotipo 1 b del virus. En nuestro estudio disponemos de 11 pacientes con el genotipo 1a del virus y 26 con el genotipo 1b, en tratamiento con ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir lo que se corresponde con una precisión del 16.2% y del 4.6% respectivamente.

4.4) VARIABLES DEL ESTUDIO

VARIABLES DESCRIPTIVAS: Edad, sexo, Servicio al que pertenecen, coinfectado (VIH-VHC), presencia de insuficiencia renal (IR), presencia de cirrosis.

Grado de fibrosis según el valor de la prueba de fibroscan: F0-1, escaso riesgo de progresión; F2, fibrosis moderada; F3, estado avanzado de fibrosis; F4, estado de fibrosis grave (alto riesgo de cirrosis).

Escala Child-Pugh: A, enfermedad bien compensada; B, compromiso funcional significativo; C, enfermedad descompensada.

VARIABLE INDEPENDIENTE: tratamiento. Sofos/ledi +/- RBV, sofos + sime +/- RBV, sofos + daclas +/- RBV, sofos +/- RBV, omb/pari/rito +/- dasa +/- RBV

VARIABLES DEPENDIENTES:

- Respuesta

Criterios de respuesta:

Respuesta virológica rápida (RVR): ARN del VHC indetectable en la semana 4 de tratamiento o disminución de la carga vírica en al menos 2 logaritmos.

Respuesta virológica precoz (RVP): ARN del VHC indetectable en la semana 12 de tratamiento o disminución de la carga vírica en al menos 2 logaritmos.

Respuesta virológica sostenida a las 12 semanas (RVS12): ARN del VHC indetectable 12 semanas después de haber concluido el tratamiento.

Eficacia y seguridad de los nuevos antivirales directos para el tratamiento del Virus de la Hepatitis C genotipo 1

Respuesta virológica sostenida (RVS): ARN del VHC indetectable 24 semanas después de haber concluido el tratamiento.

Fracaso virológico: 2 mediciones consecutivas del ARN de VHC de $> 1 \log_{10}$ UI/ml sobre el nadir en algún momento durante el tratamiento, un nivel de ARN del VHC de 25 UI/ml o más en todas las mediciones durante el tratamiento entre los pacientes que han recibido al menos 6 semanas de tratamiento, o un nivel de ARN de VHC confirmado de 25 UI/ml o más después de un nivel de menos de 25 UI/ml durante el tratamiento.

- Presencia de reacciones adversas, reacciones adversas más frecuentes y si supuso la suspensión del tratamiento

4.5) RECOGIDA DE VARIABLES

Se identificarán a los pacientes a incluir en el estudio a partir de la base de datos de inicios de tratamiento de VHC del Servicio de Farmacia.

A partir del programa de Historias clínicas del hospital (Selene®) se recogerán las variables descriptivas (edad, sexo, pacientes mono infectados o pacientes coinfectados y Servicio al que pertenecen) y la variable independiente, tratamiento.

Datos sobre respuesta (variable dependiente): A la semana 4 del inicio de tratamiento, al finalizar el tratamiento y a la semana 12 y 24 de haber concluido el tratamiento, al paciente se le realiza una analítica para comprobar la carga viral. Estos datos también se obtendrán del programa de Historias clínicas del Hospital.

Eficacia y seguridad de los nuevos antivirales directos para el tratamiento del Virus de la Hepatitis C genotipo 1

Datos sobre reacciones adversas (variable dependiente): Cada vez que el paciente va a recoger la medicación al Servicio de Farmacia se le realiza seguimiento farmacoterapéutico identificando posibles reacciones adversas o problemas relacionados con la medicación. Estos datos son recogidos en la historia farmacoterapéutica de cada paciente.

4.6) ANALISIS ESTADÍSTICO

Los datos serán informatizados anónimamente y serán depurados.

Las características demográficas y clínicas de los pacientes serán expresados utilizando la media y la desviación estándar en el caso de las variables cuantitativas que siguen una distribución normal o utilizando mediana y el recorrido intercuartílico (cuartil 25- cuartil75) si estas variables no siguen una distribución normal. Las variables cualitativas se expresaran utilizando numero y porcentaje.

Objetivo principal:

Para la evaluación de la eficacia se calculará el porcentaje de pacientes con RVR, RVP, RV12 y RVS y el IC95%.

Objetivos secundarios:

Se determinará el número y porcentaje de pacientes con efectos adversos.

Para la comparación de la eficacia de los diferentes antivirales de acción directa utilizados se utilizará el test estadístico chi-cuadrado. Para la comparación de la seguridad de los diferentes antivirales de acción directa utilizados se utilizará el test de Fischer.

El grado de significación estadística será $\alpha=0.05$

Para el análisis de los datos se utilizará el programa estadístico SPSS.

4.7) LIMITACIONES

La principal limitación del estudio es que es un estudio observacional descriptivo que se va a realizar en los pacientes que hayan iniciado tratamiento durante el año 2015. El tamaño de muestra es un tamaño de muestra que no podremos modificar a lo largo del estudio. Además otra limitación importante de este tipo de estudios es que no se dispone de un grupo control con el que comparar.

Por otro lado la precisión que obtendremos al analizar la eficacia y seguridad del tratamiento con daclatasvir + sofosbuvir y del tratamiento con ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir en pacientes con genotipo 1a, no será la adecuada debido al pequeño tamaño de muestra.

Al ser un estudio retrospectivo existe la limitación del registro de determinadas variables importantes para el estudio. Por ejemplo, si no se ha determinado la carga viral a la semana 12 de finalizar el tratamiento, este dato ya no lo podremos obtener.

5) PLAN DE TRABAJO

Duración total del estudio: 14 meses

Fase 1: Recogida de datos. Duración: febrero-diciembre 2016. Se elaborará una base de datos para la recogida de las diferentes variables del estudio. Se

Eficacia y seguridad de los nuevos antivirales directos para el tratamiento del Virus de la Hepatitis C genotipo 1

recogerán los datos de todos los pacientes que hayan iniciado tratamiento durante el año 2015.

Fase 2: Análisis estadístico de los datos. Duración: enero-febrero 2017.

Fase 3: Estudio, interpretación y escritura de los resultados acorde a los objetivos del estudio. Duración: marzo-abril 2017.

Distribución de tareas del equipo investigador:

Investigadores clínicos: facultativos médicos de los servicios de Digestivo y Medicina Infecciosa (M), residente de Farmacia hospitalaria (R). Los facultativos médicos se encargaran de facilitar los datos de las historias clínicas correspondientes a los pacientes del estudio. El residente de farmacia hospitalaria se encargará de la elaboración y de la recogida de datos de las diferentes variables del estudio.

Investigador principal (I): realizará el análisis estadístico de los datos y el estudio, interpretación y escritura de los resultados acorde a los objetivos del estudio.

CRONOGRAMA

TAREA	PERSONAS	AÑO	MESES											
			E	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D
Coordinación del proyecto	I	1º		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
		2º	x	x	x	x								
Desarrollo base de datos	I, M, R	1º	x	x										

Eficacia y seguridad de los nuevos antivirales directos para el tratamiento del Virus de la Hepatitis C genotipo 1

Recogida de datos	R	1º		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Análisis estadístico de los datos	I	2º	x	x											
Estudio y difusión de los resultados	I	2º			x	x									

EXPERIENCIA DEL EQUIPO INVESTIGADOR

La investigadora principal ha participado en diversos proyectos de investigación, entre ellos cabría destacar el proyecto “Caracterización de las bases genético-moleculares y ambientales relacionadas con la variabilidad interindividual en la respuesta a anti-tnf en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal crónica”.

Los facultativos médicos han participado en diversos estudios relacionados con la hepatitis y su tratamiento.

6) ASPECTOS ÉTICOS

Se ha solicitado la aprobación del proyecto por parte del comité de ética e investigación del Hospital Universitario Santa Lucía.

Se solicitará por parte del facultativo médico responsable del paciente el consentimiento informado. En el consentimiento informado se explicará cual es el objetivo del estudio (Anexo 1).

Para conservar la confidencialidad de todos los datos del paciente, se codificó la base de datos de recogida de las variables del estudio.

7) APLICABILIDAD Y UTILIDAD DE LOS RESULTADOS

La eficacia y seguridad de los nuevos antivirales de acción directa ha sido demostrada en los ensayos clínicos realizados. Pero se dispone de poca información en la actualidad de su uso en la práctica clínica real.

Los resultados que se obtengan en este estudio servirán para mostrar cual es la eficacia y seguridad real en nuestra población de pacientes y si estos datos se corresponden con los obtenidos en los ensayos clínicos. Además se deberá realizar más estudios de una mayor duración para comprobar cuál es la eficacia y seguridad a largo plazo.

8) PRESUPUESTO

Se necesitará presupuesto para:

Análisis estadístico de los datos

Reprografía

Gastos de traducción, publicación y compra de bibliografía

No se solicitará presupuesto para la elaboración de la base de datos ni la recogida de datos de las historias clínicas ya que será asumible por el equipo investigador.

BIBLIOGRAFIA

1. Chopra S. Clinical manifestations and natural history of chronic hepatitis C virus infection. Uptodate. April 2014 [Internet]. [citado 29 de abril de 2016]. Recuperado a partir de: <http://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-natural-history-of-chronic-hepatitis-c-virus-infection?source=machineLearning&search=hepatitis+cr%C3%B3nica&selectedTitle=2%7E150§ionRank=3&anchor=H6#H6>
2. Ministerio de Sanidad, Asuntos Sociales e Igualdad. Estrategia terapéutica para la hepatitis crónica causada por el virus de la hepatitis C en el sistema nacional de salud. 2015.
3. Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology*. 1996;24:289-93.
4. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. *J Hepatol* 2015 [Internet]. Recuperado a partir de: <http://www.easl.eu/medias/cpg/HEPC-2015/Full-report.pdf#page=6&zoom=auto,0,124>
5. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet Lond Engl*. 22 de septiembre de 2001;358(9286):958-65.
6. Thomas DL. Advances in the treatment of hepatitis C virus infection. *Top Antivir Med*. mayo de 2012;20(1):5-10.

Eficacia y seguridad de los nuevos antivirales directos para el tratamiento del Virus de la Hepatitis C genotipo 1

7. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, Marcellin P, Vierling JM, Zeuzem S, et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. N Engl J Med. 31 de marzo de 2011;364(13):1207-17.
8. Poordad F, McCone J, Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. N Engl J Med. 31 de marzo de 2011;364(13):1195-206.
9. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. N Engl J Med. 23 de junio de 2011;364(25):2405-16.
10. Chopra A, Klein PL, Drinnan T, Lee SS. How to optimize HCV therapy in genotype 1 patients: management of side-effects. Liver Int Off J Int Assoc Study Liver. febrero de 2013;33 Suppl 1:30-4.
11. Olysio ® Ficha Técnica del medicamento. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA) [Internet]. [citado 29 de enero de 2016]. Recuperado a partir de: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002777/WC500167867.pdf
12. Sovaldi ® Ficha Técnica del medicamento. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA) [Internet]. [citado 29 de enero de 2016]. Recuperado a partir de: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002798/WC500160597.pdf
13. Daklinza®. Ficha Técnica del medicamento. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA) [Internet]. Recuperado a partir de:

Eficacia y seguridad de los nuevos antivirales directos para el tratamiento del Virus de la Hepatitis C genotipo 1

http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003768/WC500172848.pdf

14. Harvoni® Ficha Técnica del medicamento. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA) [Internet]. Recuperado a partir de: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003850/WC500177995.pdf
15. Viekirax ® Ficha Técnica del medicamento. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA) [Internet]. Recuperado a partir de: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003839/WC500183997.pdf
16. Exviera ® Ficha Técnica del medicamento. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). [Internet]. Recuperado a partir de: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003837/WC500182233.pdf
17. Jimenez Galan R, Albacete Ramirez A, Monje Agudo P, Borrego Izquierdo Y, Morillo Verdugo R. [New drugs in the treatment of chronic hepatitis C]. Farm Hosp Órgano Of Expr Científica Soc Esp Farm Hosp. junio de 2014;38(3):231-47.
18. Lawitz E, Sulkowski MS, Ghalib R, Rodriguez-Torres M, Younossi ZM, Corregidor A, et al. Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naive patients: the COSMOS randomised study. Lancet Lond Engl. 15 de noviembre de 2014;384(9956):1756-65.

Eficacia y seguridad de los nuevos antivirales directos para el tratamiento del Virus de la Hepatitis C genotipo 1

19. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med.* 16 de enero de 2014;370(3):211-21.
20. Leroy V, Angus P, Bronowicki J-P, Dore GJ, Hezode C, Pianko S, et al. Daclatasvir, Sofosbuvir, and Ribavirin for Hepatitis C Virus Genotype 3 and Advanced Liver Disease: A Randomized Phase III Study (ALLY-3+). *Hepatology* Baltim Md. 28 de enero de 2016;
21. Poordad F, Schiff ER, Vierling JM, Landis C, Fontana RJ, Yang R, et al. Daclatasvir With Sofosbuvir and Ribavirin for HCV Infection With Advanced Cirrhosis or Post-Liver Transplant Recurrence. *Hepatology* Baltim Md. 11 de enero de 2016;
22. Mizokami M, Yokosuka O, Takehara T, Sakamoto N, Korenaga M, Mochizuki H, et al. Ledipasvir and sofosbuvir fixed-dose combination with and without ribavirin for 12 weeks in treatment-naive and previously treated Japanese patients with genotype 1 hepatitis C: an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis.* junio de 2015;15(6):645-53.
23. Bourlière M, Bronowicki J-P, de Ledinghen V, Hézode C, Zoulim F, Mathurin P, et al. Ledipasvir-sofosbuvir with or without ribavirin to treat patients with HCV genotype 1 infection and cirrhosis non-responsive to previous protease-inhibitor therapy: a randomised, double-blind, phase 2 trial (SIRIUS). *Lancet Infect Dis.* abril de 2015;15(4):397-404.

Eficacia y seguridad de los nuevos antivirales directos para el tratamiento del Virus de la Hepatitis C genotipo 1

24. Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E, Sigal S, Nelson DR, Crawford D, et al. Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. N Engl J Med. 24 de abril de 2014;370(17):1594-603.
25. Zeuzem S, Jacobson IM, Baykal T, Marinho RT, Poordad F, Bourlière M, et al. Retreatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. N Engl J Med. 24 de abril de 2014;370(17):1604-14.
26. Poordad F, Hezode C, Trinh R, Kowdley KV, Zeuzem S, Agarwal K, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. N Engl J Med. 22 de mayo de 2014;370(21):1973-82.
27. Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J, Cohen D, Luo Y, Cooper C, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. N Engl J Med. 22 de mayo de 2014;370(21):1983-92.

Eficacia y seguridad de los nuevos antivirales directos para el tratamiento del Virus de la Hepatitis C genotipo 1

ANEXO 1

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL ANÁLISIS DE DATOS DEL PROYECTO “EFICACIA Y SEGURIDAD DE LOS NUEVOS ANTIVIRALES DIRECTOS PARA EL TRATAMIENTO DEL VIRUS DE LA HEPATITS C GENOTIPO 1”

D..... como paciente, de años de edad con domicilio enDNI nº.....

DECLARO:

Que el/la Dr/a..... me ha explicado que:

1. Identificación, descripción y objetivos del procedimiento

El Hospital..... Realiza investigaciones sobre el tratamiento del Virus de la hepatitis C.

Los resultados derivados de dichos proyectos de investigación pueden beneficiar a futuros tratamientos de pacientes con el virus de la hepatitis C.

El procedimiento que se me propone consiste en permitir el estudio de mis datos demográficos, clínicos y antecedentes personales a través de la revisión de historias clínicas y seguimiento de mi evolución con el tratamiento para la hepatitis C indicado, para ser utilizado en el citado proyecto de investigación.

2. Beneficios que se espera alcanzar

Yo no recibiré ninguna compensación económica ni otros beneficios, sin embargo las investigaciones aportarán más información sobre el tratamiento de esta enfermedad que podrá beneficiar a futuros pacientes

3. Alternativas razonables

La decisión de permitir el análisis de mis datos es totalmente voluntaria, pudiendo negarme o incluso revocar mi consentimiento en cualquier momento, sin tener que dar ninguna explicación.

Eficacia y seguridad de los nuevos antivirales directos para el tratamiento del Virus de la Hepatitis C genotipo 1

4. Consecuencias previsibles de su realización y de su no realización

Si decido libre y voluntariamente permitir la evaluación de mis datos, tendré derecho a ser o no informado de los resultados de la investigación si es que esta se lleva a cabo

5. Riesgos frecuentes y poco frecuentes

La evaluación de mis datos clínicos, demográficos y de antecedentes nunca supondrá un riesgo adicional para mi salud

6. Riesgos y consecuencias en función de la situación clínica y personal del paciente

7. Protección de datos personales y confidencialidad

La información sobre mis datos personales y de salud será incorporada y tratada en una base de datos informatizada cumpliendo con las garantías que establece la Ley de Protección de Datos de Carácter Personal y la legislación sanitaria.

La cesión a otros centros de investigación de la información contenida en las bases de datos y relativa a mi estado de salud, se realizará mediante un procedimiento de disociación por el que se generará un código de identificación que impida que se me pueda identificar directa o indirectamente. Asimismo, se me ha informado que tengo la posibilidad de ejercitar los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición al tratamiento de datos de carácter personal, en los términos previstos en la normativa aplicable.

Si decidiera revocar el consentimiento que ahora presto, mis datos no serán utilizados en ninguna investigación después de la fecha en que haya retirado mi consentimiento, si bien, los datos obtenidos hasta ese momento seguirán formando parte de la investigación.

Yo entiendo que:

Mi elección es voluntaria, y que puedo revocar mi consentimiento en cualquier momento, sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Otorgo mi consentimiento para que el Hospital..... utilice mis datos para investigaciones médicas, manteniendo siempre mi anonimato y la confidencialidad de mis datos.

La información y el presente documento se me han facilitado con suficiente antelación para reflexionar con calma y tomar mi decisión libre y responsablemente.

Eficacia y seguridad de los nuevos antivirales directos para el tratamiento del Virus de la Hepatitis C genotipo 1

He comprendido las explicaciones que se me han facilitado en un lenguaje claro y sencillo y el facultativo que me ha atendido me ha permitido realizar todas las observaciones y me ha aclarado

todas las dudas que le he planteado.

Observaciones:

Por ello, manifiesto que estoy satisfecho con la información recibida y en tales condiciones estoy de acuerdo y **CONSIENTO PERMITIR EL USO DE MIS DATOS CLÍNICOS Y DEMOGRÁFICOS PARA INVESTIGACIÓN.**

En, de de 200...

Firma del paciente Firma de un testigo Firma del médico

DNI:

Fdo.: Fdo.: Fdo.:
(Nombre y dos apellidos) (Nombre y dos apellidos) (Nombre y dos apellidos)

REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO PARA PERMITIR EL USO DE MIS DATOS CLÍNICOS Y DEMOGRÁFICOS PARA INVESTIGACIÓN.

D./D^a como paciente (o representante del paciente D.....), de años de edad, con domicilio en DNI. nº

Revoco el consentimiento prestado en fecha....., que doy con esta fecha por finalizado, sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

En,de de 200...

Firma del paciente Firma de un testigo Firma del médico

DNI:

Fdo.: Fdo.: Fdo.:
(Nombre y dos apellidos) (Nombre y dos apellidos) (Nombre y dos apellidos)