



**MÁSTER
UNIVERSITARIO EN
INVESTIGACIÓN
Y MEDICINA
CLÍNICA**



FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

TRABAJO FIN DE MÁSTER

**EFFECTIVIDAD DE UNA NUEVA PAUTA DE VACUNACIÓN
CONTRA LA HEPATITIS B EN PACIENTES CON
ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL: ENSAYO
CLÍNICO ALEATORIZADO DE EFICACIA Y SEGURIDAD**

Alumno: José Manuel Castillo Espinosa

Tutora: Dra Ana Mestre Peiro

Curso: 2014-2015

ASPECTOS PRELIMINARES

❖ RESUMEN

Objetivo

Principal: Comparar la eficacia de dos pautas de vacunación contra la hepatitis B (cuatro dosis dobles y estándar) en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. Secundarios: Determinar qué variables se asocian con una menor tasa de respuesta a la vacuna y comparar la seguridad de ambas pautas de vacunación.

Métodos

Diseño: Ensayo clínico controlado con distribución aleatoria, unicéntrico, paralelo y con evaluación ciega por terceros en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, susceptibles de presentar infección por VHB, del Hospital Universitario Los Arcos del Mar Menor. La aleatorización será simple con una proporción 1:1. Los pacientes del grupo de intervención recibirán 4 dosis dobles (40 µg a los 0, 1, 2 y 6 meses) y los del grupo control tres dosis simples (20 µg a los 0, 1 y 6 meses).

Variables de interés: 1) Respuesta (concentración de antiHBs \geq 100 UI/L); 2) Respuesta al menos parcial (concentración de antiHBs \geq 10 UI/L); 3) Efectos adversos postvacunación.

Análisis estadístico: El número de pacientes a incluir es de 136 (1:1). Para el análisis comparativo de las variables categóricas se utilizará la prueba de Chi cuadrado y para las variables continuas la T de Student o la U de Mann-Whitney según su distribución. Finalmente se llevará a cabo un análisis multivariante mediante regresión logística, ajustando por posibles factores confusores.

❖ PALABRAS CLAVE

Enfermedad inflamatoria intestinal; Virus hepatitis B; Vacuna hepatitis B; Anticuerpos hepatitis B

❖ **ABSTRACT**

Objectives:

Main: To compare the efficacy of two protocols of vaccination (four double dose and standard) against hepatitis B virus in patients with inflammatory bowel disease. Secondary: To determine factors associated with lower response and compare the safety of both protocols of vaccination.

Methods:

Design: An unicenter, parallel, randomized, observer-blind, controlled clinical trial in IBD patients of Hospital Universitario Los Arcos del Mar Menor. Patients will be randomized at a 1:1 ratio. Patients in the intervention group will receive 4 double doses (40 µg at 0, 1, 2 and 6 months) and patients in the control group will receive three standard dose (20 µg at 0, 1 and 6 months).

Variables: 1) Response (antiHBs titers \geq 100 IU/L); 2) At least partial response (antiHBs titers \geq 10 IU/L); 3) Adverse effects

Statistical analysis: The number of patients to include is 136 (1:1). The Chi Square test will be applied to compare categorical variables. The T-Student or U Mann Whitney will be used to compare continuous variables. Finally, a multivariate analysis will be performed using a logistic regression analysis.

❖ **KEYWORDS**

Inflammatory Bowel Disease; Hepatitis B virus; Hepatitis B Vaccines; Hepatitis B Antibodies

INDICE

ASPECTOS PRELIMINARES.....	1
❖ Resumen.....	1
❖ Palabras clave.....	1
❖ Abstract.....	2
❖ Keywords.....	2
CUERPO DEL TRABAJO FIN DE MÁSTER.....	4
❖ Introducción.....	4
❖ Hipótesis.....	6
❖ Objetivos.....	6
❖ Metodología.....	7
❖ Aspectos éticos y legales.....	14
❖ Plan de trabajo.....	14
❖ Presupuesto.....	19
BIBLIOGRAFÍA.....	21
ANEXOS.....	23
Hoja de información al paciente.....	24
Consentimiento informado.....	31

CUERPO DEL TRABAJO FIN DE MÁSTER

❖ INTRODUCCIÓN

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) engloba tres entidades: la Enfermedad de Crohn, la Colitis Ulcerosa y la Colitis indeterminada. Estas enfermedades alternan fases de actividad inflamatoria, denominados brotes, con otras fases de remisión clínica¹. Durante muchos años la base del tratamiento, sobre todo en las fases agudas, se basó en el uso de corticoides. Sin embargo, a lo largo de las últimas décadas han aparecido nuevos fármacos, especialmente inmunomoduladores y más recientemente tratamientos biológicos que han modificado la historia natural de la enfermedad, disminuyendo el número y gravedad de los brotes²⁻³. Por tanto, la utilización de estos fármacos ha permitido disminuir la tasa de cirugía, así como el número de ingresos y lo que es más importante mejorar la calidad de vida de los pacientes. No obstante, su uso también ha conllevado el incremento en el riesgo de sufrir infecciones, tanto por gérmenes habituales como oportunistas. Algunas de estas infecciones son prevenibles mediante una correcta vacunación, de ahí la importancia que los programas de vacunación están adquiriendo en este grupo de pacientes⁴.

La prevalencia de la infección por el virus de la hepatitis B (VHB) en pacientes con EII es similar a la de la población general. El 1% de los pacientes son HBsAg positivo y menos del 10% antiHBc positivo⁵, es decir, aproximadamente el 10% de los pacientes con EII tiene o ha tenido contacto con el VHB y por tanto puede presentar una reactivación viral, favorecida por la utilización de fármacos inmunosupresores. En un estudio multicéntrico español⁶ el 36% de los pacientes con EII y HBsAg positivo presentaron reactivación viral y de ellos el 66% sufrió un fallo hepático, por tanto, la reactivación de hepatitis B en pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor es una situación clínica grave, que puede incluso conllevar la muerte del paciente. Por este motivo se recomienda la vacunación contra la hepatitis B de todos los pacientes susceptibles (antiHBs y antiHBc negativos) con enfermedad inflamatoria

intestinal, especialmente si estos van a recibir tratamiento inmunomodulador o biológico⁴.

En la población general, la pauta habitual de vacunación son tres dosis de 20 µg (0-1-6 meses), obteniéndose tasas de respuesta superiores al 95%⁽⁷⁾. Sin embargo, en pacientes con EII las tasas de respuesta con las dosis habituales son muy inferiores a las de la población general. En un estudio publicado por Vida et al⁸, donde el 43.4% de los pacientes habían recibido tratamiento inmunosupresor, sólo el 34% obtuvo un adecuado título de anticuerpos (antiHBs \geq 10UI/L). Estudios posteriores, con la misma pauta de vacunación (20 µg administrados a los 0, 1 y 6 meses), han obtenido tasas de éxito superiores (47.6%-76.4%)⁹⁻¹¹, pero alejadas de los resultados en población general. Nuevas pautas de vacunación han sido puestas en práctica con el objetivo de mejorar los resultados. Gisbert et al¹², utilizando la pauta de vacunación rápida (0, 1 y 2 meses) con dosis dobles (40 µg), ha obtenido una mayor tasa de éxito que con la pauta estándar (75% vs 41%).

De acuerdo con la organización mundial de la salud (OMS)¹³, una concentración de antiHBs \geq 10 UI/L, medida entre uno y tres meses después de la última dosis de vacuna, es considerada suficiente para proteger contra la infección de VHB. Sin embargo, con el paso del tiempo los títulos de anticuerpos van disminuyendo e incluso pueden llegar a ser indetectables¹⁴. En pacientes inmunocompetentes, gracias a la memoria inmunológica, este hecho no parece tener relevancia, no obstante, en pacientes inmunodeprimidos sí se han publicado infecciones por VHB en aquellos que no mantienen la concentración de antiHBs \geq 10 UI/L¹⁵. Como la persistencia de niveles detectables depende de la concentración de anticuerpos obtenida tras la vacunación, tanto la Organización Europea de Crohn y Colitis (ECCO) como el sistema de salud público del Reino Unido recomiendan una concentración \geq 100 UI/L^{4,16}. Sin embargo, en los estudios publicados hasta el momento, con la pauta de vacunación rápida y dosis dobles, las tasas de éxito (antiHBs \geq 100 UI/L) son tan sólo del 34-55%^{12,17-18}. Por este motivo es necesario poner en práctica nuevas pautas de vacunación en VHB. El comité asesor sobre la inmunización de Estados Unidos aconseja vacunar con cuatro dosis

dobles (0, 1, 2 y 6 meses) a todos los pacientes inmunodeprimidos¹⁹. Esta pauta de vacunación se ha utilizado con éxito en grupos de población con baja respuesta inmunológica, como pacientes con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis, cirróticos en lista de espera de trasplante hepático o infectados por VIH²⁰⁻²³. Sin embargo, no existen estudios publicados sobre su utilización en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. Por tanto, este estudio pretende evaluar si la eficacia de la pauta de vacunación con cuatro dosis dobles es superior a la pauta de vacunación estándar en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.

❖ HIPÓTESIS

Hipótesis:

La tasa de respuesta (concentración de antiHBs \geq 100 UI/L) será significativamente superior en pacientes vacunados con cuatro dosis dobles (40 μ g a los 0, 1, 2 y 6 meses), que con la pauta habitual (20 μ g a los 0, 1 y 6 meses).

❖ OBJETIVOS

Objetivo principal:

1. Determinar si la tasa de respuesta (antiHBs \geq 100 UI/L) de la pauta de vacunación contra la hepatitis B con cuatro dosis dobles es superior a tres dosis simples en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.

Objetivos secundarios:

2. Determinar si la tasa de respuesta al menos parcial (antiHBs \geq 10 UI/L) de la pauta de vacunación contra la hepatitis B con cuatro dosis dobles es superior a tres dosis simples en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.
3. Determinar qué variables de las siguientes se asocian con una menor tasa de respuesta a la vacuna (edad, sexo, hábito tabáquico,

procedencia, tipo de enfermedad, tratamiento, tiempo de evolución de la enfermedad, niveles de PCR, albúmina y hemoglobina en sangre).

4. Determinar si la tasa de efectos adversos postvacunación (locales, sistémicos y/o totales), en los pacientes con pauta de vacunación con cuatro dosis dobles es superior a tres dosis simples en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.

❖ METODOLOGÍA

Diseño:

Ensayo clínico aleatorizado controlado, con una proporción [1:1], paralelo, unicéntrico y con evaluación ciega por terceros.

Ámbito:

Los pacientes serán reclutados de la consulta monográfica de EII del Hospital Los Arcos del Mar Menor (HULAMM) (San Javier, Murcia); que es un hospital de segundo nivel, con 329 camas y que atiende a una población superior a los 100.000 habitantes.

Tiempo de ejecución:

El ensayo clínico se llevará a cabo desde Enero 2016 hasta Diciembre 2018.

Sujetos del estudio:

Se considerará elegible a todo paciente con enfermedad inflamatoria intestinal, susceptible de presentar infección por VHB (antiHBs y antiHBc negativos), que acuda a la consulta monográfica de EII y que cumpla con los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

Criterios de inclusión

1. Hombres y mujeres \geq 18 años de edad
2. Pacientes diagnosticados de enfermedad de Crohn, Colitis Ulcerosa o Colitis indeterminada (diagnóstico realizado según criterios clínicos, radiológicos, endoscópicos e histológicos)

3. Pacientes susceptibles de presentar infección por el virus de la hepatitis B (antiHBs y antiHBc negativos).
4. Pacientes con capacidad potencial para cumplir con el estudio y/o procedimientos de seguimiento.
5. Pacientes que acepten y firmen el consentimiento informado.

Criterios de exclusión

1. Pacientes infectados por VHB (HBs Ag positivos).
2. Cualquier condición médica que cause inmunosupresión (insuficiencia renal crónica, cirrosis, infección por VIH...)
3. Pacientes gestantes o en periodo de lactancia
4. Pacientes que no acepten participar en el ensayo clínico

Tamaño de la muestra:

El tamaño muestral será calculado para cumplir el objetivo primario, es decir, que la pauta con cuatro dosis dobles obtendrá una proporción de respuesta significativamente superior a la pauta habitual. Según la literatura revisada, la tasa de respuesta en el grupo control será 25-40%, por lo que se asumirá una proporción de respuesta del 35%. Asumiendo un 60% de tasa de respuesta en el grupo de intervención, con una potencia del 80% y un nivel de confianza del 95% y asumiendo un 10% de pérdidas, 136 sujetos serán planificados (68 en cada grupo).

Estrategia de muestreo:

Durante la actividad asistencial en la consulta monográfica de EII, el personal facultativo del estudio detectará a los pacientes susceptibles de presentar una infección por hepatitis B (antiHBs y antiHBc negativos), puesto que todo paciente con EII debe realizarse una serología de hepatitis B al diagnóstico. Una vez confirmado que el paciente cumple los criterios de inclusión y exclusión se le ofrecerá la posibilidad de entrar en el ensayo clínico, facilitándole una hoja de información y un documento de consentimiento informado que le entregará su médico responsable. Por tanto, los pacientes serán seleccionados de la consulta monográfica de EII, mediante muestreo no probabilístico consecutivo.

Aleatorización:

La asignación a cada grupo se realizará mediante una aleatorización simple con una proporción 1:1, mediante una secuencia informática oculta de asignación aleatoria, que se generará en una hoja de cálculo de Excel mediante la fórmula [=aleatorio.entre(0;1)]. Se asignará arbitrariamente 0 al grupo de intervención y 1 al grupo control.

Intervención:

Los sujetos del grupo de intervención recibirán cuatro dosis dobles de Enderix-B (dos dosis de 20 µg de antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg) combinado con 500 µg de aluminio en 1ml; a los 0, 1, 2 y 6 meses), mientras que los sujetos del grupo control recibirán tres dosis simples de Enderix-B (una dosis de 20 µg de HBsAg combinado con 500 µg de aluminio en 1ml; a los 0, 1 y 6 meses). Todas las vacunas se administrarán vía intramuscular en el deltoides, por la enfermera el estudio en el Hospital de Día de la Unidad de EII del HULAMM. Los sujetos serán observados y el lugar de inyección supervisado durante 30 minutos tras la inyección por la enfermera responsable de la administración de la vacuna. La auxiliar de enfermería del estudio llamará a cada paciente a la semana de la administración de cada dosis de vacuna para preguntar por las reacciones adversas presentadas. Entre 1 y 3 meses después de la última dosis se realizará un control postvacunacional para valorar la concentración en sangre de anticuerpos contra el antígeno de superficie (antiHBs).

Variables del estudio:

- Objetivo 1: Respuesta. Se determinará si la proporción de sujetos con concentración de antiHBs ≥ 100 UI/L, medida entre uno y tres meses tras la última dosis de vacunación, es significativamente superior en el grupo de intervención que en el grupo control.

- Objetivo 2: Respuesta al menos parcial. Se determinará si la proporción de sujetos con concentración de antiHBs ≥ 10 UI/L, medida entre uno y tres meses tras la última dosis de vacunación, es significativamente superior en el grupo de intervención que en el grupo control.

- Objetivo 3: Se determinará la relación entre las variables sociodemográficas y clínicas (variables independientes) con la respuesta a la vacuna (variable dependiente). Las variables sociodemográficas serán: edad (en el momento de la incorporación al estudio), sexo, hábito tabáquico y procedencia. El hábito tabáquico será categorizado en el momento de la incorporación en el estudio en: fumador (al menos 7 cigarrillos/semana), exfumador (actualmente menos de 7 cigarrillos/semana pero anteriormente más de 7 cigarrillos/semana) y no fumador (siempre menos de 7 cigarrillos/semana). La procedencia será dividida según su país de nacimiento en: España, otros países europeos (diferente a España), África, Sudamérica y otros (no incluidos en el resto de grupos). Las variables clínicas serán: tipo de enfermedad, tiempo de evolución de la enfermedad, tipo de tratamiento, niveles de PCR (mg/L), albúmina (g/L) y hemoglobina (g/dL). El tipo de enfermedad será categorizado (según el diagnóstico realizado con criterios clínicos, radiológicos, endoscópicos e histológicos) en: enfermedad de Crohn, Colitis Ulcerosa o Colitis indeterminada. El tiempo de evolución de la enfermedad será el intervalo de tiempo entre el diagnóstico y la inclusión en el estudio. El tipo de tratamiento será clasificado en: Salicilatos (si su tratamiento incluye mesalazina o sulfasalazina), inmunomoduladores (si su tratamiento incluye Azatioprina, Mercaptopurina o Metotrexate), biológicos (si su tratamiento incluye Infliximab, Adalimumab o Golimumab) o corticoides (si en los últimos 3 meses ha recibido corticoides orales o intravenosos). Los niveles de PCR, albúmina y hemoglobina serán medidos en analítica de sangre extraída al inicio del estudio.

- Objetivo 4: Reacciones adversas. Se determinará si la proporción de sujetos con reacciones adversas postvacunación es significativamente superior en el grupo de intervención que en el grupo control. Se tendrán en cuenta tanto las reacciones adversas locales (enrojecimiento, hinchazón o dolor) como sistémicas (fiebre, malestar general, cefalea y fatiga). El enrojecimiento e hinchazón serán categorizados como ninguno, menor de 3cm y mayor de 3cm. El resto de reacciones adversas se categorizarán como leves, moderadas o severas, siendo

leves las que sean fácilmente toleradas, moderadas las que interfieran en las actividades de la vida diaria sin limitarlas y severas las que le incapaciten para trabajar o realizar sus actividades habituales. Todas las reacciones adversas que sufra el paciente durante la semana posterior a la administración de la vacuna se asumirán que están relacionadas con ésta.

Recogida de datos:

El investigador principal será el encargado de recoger e incorporar a la base de datos las variables sociodemográficas y clínicas durante la fase de inclusión y seguimiento de los pacientes en el ensayo. Estos datos serán recogidos de la historia clínica electrónica. Entre uno y tres meses después de la última dosis de vacuna, la enfermera del estudio extraerá una analítica de sangre para determinar la concentración de antiHBs obtenida. El personal del laboratorio donde se llevará a cabo la determinación estará cegado para la dosis y calendario vacunal administrado. El investigador principal será el responsable de incorporar a la base de datos la concentración final obtenida de antiHBs.

La auxiliar de enfermería del estudio, que estará cegada para la dosis y calendario vacunal administrado, será la encargada de llamar telefónicamente a los sujetos del estudio, una semana tras la administración de la vacuna para preguntar por las reacciones adversas presentadas. Preguntará activamente tanto por reacciones locales como sistémicas. El investigador principal la instruirá previamente para una correcta categorización de los efectos adversos en leves, moderados o graves (para más detalle ver apartado anterior). El investigador principal también será el responsable de incorporar a la base de datos las reacciones adversas presentadas por los pacientes.

Análisis de datos:

Cuando un sujeto sea incluido en el estudio se le asignará un código aleatorio (que se generará mediante la fórmula de Excel [=aleatorio.entre(11111;99999)], obteniendo un número de 5 cifras que permitirá anonimizar sus datos. En cada caso se comprobará que el número asignado no haya sido asignado previamente a otro paciente.

Los datos obtenidos serán informatizados anónimamente y se depurarán los datos. El programa estadístico que se utilizará será IBM SPSS Statistics 22. Por convenio, se establecerá como estadísticamente significativa una $p < 0.05$. Todos los análisis se realizarán por intención de tratar. En caso de presentar pérdidas durante el seguimiento se explicará el motivo de éstas, pero en el análisis se incluirán dentro del grupo al que han sido asignados.

Inicialmente se realizará un análisis descriptivo, donde las variables cuantitativas serán representadas mediante frecuencia y proporción y las variables cualitativas mediante media y desviación estándar (si siguen una distribución normal) o mediana y rango intercuartílico (si siguen una distribución no normal). Estos datos vendrán representados en la Tabla 1 del estudio para poder comparar si existen diferencias relevantes en las características de los participantes en ambos grupos de tratamiento.

- Objetivo 1: Se calculará la proporción de pacientes con antiHBs ≥ 100 UI/L en cada grupo y se compararán mediante el estadístico de Chi cuadrado.

- Objetivo 2: Se calculará la proporción de pacientes con antiHBs ≥ 10 UI/L en cada grupo y se compararán mediante el estadístico de Chi cuadrado.

- Objetivo 3: Para el análisis descriptivo se utilizarán los estadísticos descriptivos habituales, como se ha descrito anteriormente. Para la comparación de las variables cualitativas se utilizará el test estadístico Chi cuadrado y si son cuantitativas se utilizará la T de Student o el la U de Mann-Whitney, en función de si siguen una distribución normal o no. Finalmente se llevará a cabo un análisis multivariante mediante regresión logística, ajustando por posibles factores confusores, para confirmar qué factores se asocian realmente con una menor respuesta a la vacuna.

- Objetivo 4: Se calculará la proporción de pacientes con reacciones adversas locales, sistémicas y totales en cada grupo y se compararán mediante el estadístico de Chi cuadrado.

Dificultades y limitaciones:

Una de las limitaciones a tener en cuenta es la baja experiencia investigadora tanto del investigador principal como del resto del equipo investigador.

El cálculo del tamaño muestral necesario implica la selección de 136 pacientes de la consulta monográfica de EII. Puesto que actualmente existen aproximadamente 160 pacientes en seguimiento en dicha consulta, algunos de los cuales ya están correctamente vacunados contra la hepatitis B, podría haber dificultades para alcanzar el tamaño muestral necesario. No obstante se estima que habrán 10-30 casos nuevos/año, por lo que durante la fase de reclutamiento del estudio (2 años) podrían diagnosticarse entre 20 y 60 casos nuevos, que podrían ser reclutados también para el ensayo.

Otra de las limitaciones del estudio es que el diseño no es doble ciego, puesto que tanto el paciente como los investigadores conocerán el calendario de vacunación administrado. El motivo por el que se ha optado por esta opción es por el problema ético que plantea la administración parenteral de placebo. No obstante, creemos que no es una limitación importante puesto que la respuesta final es una variable fuerte y objetiva (concentración de antiHBs) y el personal del laboratorio sí está ciego para la pauta de vacunación administrada, por lo que se lleva a cabo una evaluación ciega por terceros.

Del mismo modo, la evaluación de las reacciones adversas también se lleva a cabo mediante una evaluación ciega por terceros, puesto que la auxiliar de enfermería que realiza dicha evaluación telefónica desconoce el grupo asignado al paciente. No obstante, dado que el paciente sí sabe el grupo al que pertenece puede influir a la hora de manifestar las reacciones adversas presentadas. Por este motivo se ha intentado categorizar al máximo el grado de cada reacción adversa. Además el investigador principal instruirá al personal del estudio que llamará por teléfono para una mejor estandarización de los resultados. Del mismo modo, para mejorar este aspecto la persona encargada de telefonar a los pacientes será siempre la misma.

El muestreo utilizado es no probabilístico, no obstante el muestreo consecutivo puede ser considerado el mejor método no probabilístico puesto que intenta incluir a todos los sujetos accesibles como parte de la muestra. Además al presentar un periodo de reclutamiento de dos años se garantiza que todos los pacientes de la consulta vayan a poder entrar en el ensayo, puesto que todos acuden al menos una vez al año.

❖ ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES

El ensayo clínico será registrado en la aplicación informática europea EudraCT. El protocolo será presentado en el Comité de Ética de Investigación Clínica (CEIC) para su autorización, respetando en todo momento las Buenas Prácticas Clínicas de la Investigación. Los pacientes potencialmente incluíbles en el estudio serán informados ampliamente de los objetivos y características del ensayo, explicando que la participación en el ensayo clínico es libre y voluntaria, pudiendo retirarse del estudio en cualquier momento. Se les facilitará la hoja de información adjunta (ver anexo 1) y se les solicitará la firma del consentimiento informado (ver anexo 2). Del mismo modo se garantizará el cumplimiento de la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal, para proteger el derecho a la intimidad de los pacientes. Los resultados serán publicados en base a los criterios CONSORT, sean cuales sean, en una revista de amplia difusión.

❖ PLAN DE TRABAJO

Etapas de desarrollo y Cronograma:

Desde Febrero 2015 hasta Junio 2015 se ha realizado la búsqueda bibliográfica y se ha elaborado el protocolo de investigación.

En Septiembre 2015, de acuerdo con el artículo 11 de la Directiva 2001/20/CE, para facilitar el intercambio de información y la cooperación entre los Estados, el ensayo clínico será registrado en la aplicación informática europea EudraCT, con el fin de obtener un número de registro único (número EudraCT), necesario para la realización de un ensayo clínico en el que participe al menos un centro ubicado en la

Comunidad europea. El número EudraCT se solicitará de forma centralizada en <http://eudract.emea.europa.eu/>.

Una vez realizado el registro europeo, se solicitará la autorización dirigida al CEIC del Hospital de Santa Lucía (Cartagena), del que depende el Hospital Los Arcos del Mar Menor. En la misma constará la carta de acompañamiento (con la identificación EudraCT del ensayo), el formulario de solicitud, protocolo de ensayo clínico, ficha técnica de Engerix-B, hoja de información y consentimiento informado, documento de idoneidad del investigador y colaboradores, documento de idoneidad de las instalaciones, procedimientos y material utilizado para el reclutamiento y compromiso de los investigadores.

En Octubre 2015, al menos 2 semanas después que al CEIC, se solicitará la autorización dirigida a la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). En la misma constará la carta de acompañamiento (con la identificación EudraCT del ensayo), el índice de la documentación presentada, el formulario de solicitud, el protocolo y resumen del protocolo en español, la hoja de información y consentimiento informado, la ficha técnica de Engerix-B, acreditación del pago de la tasa correspondiente a una solicitud de ensayo clínico con medicamentos de uso humano, dictamen del CEIC, CD con toda la documentación presentada en papel en formato electrónico.

A partir del 1 de Enero de 2016, una vez aceptado por el CEIC y por la AEMPS, se iniciará la fase de inclusión o reclutamiento que durará 2 años (hasta 31 de Diciembre de 2017) para asegurar alcanzar el tamaño muestral necesario. La fase de seguimiento se iniciará simultáneamente con la de reclutamiento y finalizará 9 meses después de la inclusión del último paciente. Durante la fase de seguimiento se recogerán los datos, se introducirán en la base de datos y se depurarán.

La fase de análisis comenzará aproximadamente en Septiembre 2018, una vez que todos los pacientes incluidos en el estudio hayan finalizado la fase de seguimiento y se haya obtenido la concentración final de AntiHBs. En tres meses se espera que se haya realizado el análisis de los

datos, la interpretación de los resultados y la preparación del manuscrito para su publicación, por lo que se prevé que los resultados y conclusiones del estudio estarán disponibles a partir de Diciembre 2018.

Distribución de tareas:

Investigadores clínicos: Dras María del Carmen Martínez Bonil y Cristina Martínez Pascual (Facultativos Especialistas Adjuntos de Aparato Digestivo del HULAMM) se encargarán de la selección de pacientes, explicar la hoja informativa del ensayo y recoger el consentimiento informado.

María Teresa Tomás Manrubia (Enfermera de la Unidad de EII de HULAMM) se encargará de la administración de todas las vacunas, la supervisión tras la administración de éstas, así como la extracción de las analíticas de sangre al inicio y al final del estudio. También se encargará de elaborar y entregar el carnet personalizado a cada paciente con las dosis de vacuna previstas, así como recordar telefónicamente a los pacientes las siguientes dosis.

Ana Rosa Ruiz Ruiz (Auxiliar de Enfermería de las consultas de Digestivo de HULAMM) se encargará de telefonar a los pacientes, a la semana de administrar la vacuna para preguntar por reacciones adversas. Si el paciente no describe ninguna espontáneamente, se le preguntará activamente por las mismas (enrojecimiento, hinchazón o dolor en la zona de punción, fiebre, malestar general, cefalea y fatiga).

Investigador principal: Dr José Manuel Castillo Espinosa (Facultativo Especialista Adjunto de Aparato Digestivo del HULAMM) se encargará al igual que el resto de investigadores clínicos de la selección de pacientes, explicar la hoja informativa del ensayo y recoger el consentimiento informado. Pero además será el responsable de dirigir el proyecto de investigación, asignar a cada paciente un código aleatorio único, aleatorizar a los pacientes en ambos grupos de tratamiento, recoger los datos e introducirlos en la base de datos, realizar el análisis de los datos, así como la elaboración del protocolo de investigación y el manuscrito final. También será el responsable de instruir a la auxiliar de enfermería

sobre las reacciones adversas locales y sistémicas, así como su modo de categorización (para más detalle ver metodología).

Puesta en práctica:

Durante la actividad asistencial en la consulta monográfica de EII, el personal facultativo del estudio detectará a los pacientes susceptibles de presentar una infección por hepatitis B (antiHBs y antiHBc negativos), puesto que todo paciente con EII debe realizarse una serología de hepatitis B al diagnóstico. Una vez confirmado que el paciente cumple los criterios de inclusión y exclusión se le ofrecerá la posibilidad de entrar en el ensayo clínico, facilitándole una hoja de información y un documento de consentimiento informado que le entregará su médico responsable. En él se explicará que el objetivo del ensayo clínico es determinar si la pauta de vacunación con cuatro dosis dobles obtiene una tasa de respuesta superior a la utilizada actualmente o no, explicando que la participación en el ensayo clínico es libre y voluntaria, pudiendo retirarse del estudio en cualquier momento, así como asegurando la confidencialidad de los datos aportados al estudio.

Una vez que el paciente haya entendido y aceptado su participación en el ensayo clínico y tras firmar el consentimiento informado, será incluido en la base de datos del ensayo, asignándole un código aleatorio único dentro del estudio (para asegurar la confidencialidad de los datos). El investigador principal será el encargado de realizar la aleatorización a ambos grupos de tratamiento (para más detalle ver metodología). El investigador comunicará a la enfermera la incorporación de un nuevo paciente al ensayo informándole por escrito del grupo asignado. El mismo día de la inclusión del paciente en el ensayo la enfermera del estudio le extraerá una analítica completa (en el que se incluirá la albúmina, la PCR y la hemoglobina), le administrará la primera dosis de vacuna (simple o doble según el grupo asignado) y le entregará un carnet personalizado en el que se incluirán las fechas de administración de las vacunas pendientes y de la analítica de control postvacunacional. Todas las vacunas se administrarán vía intramuscular en el deltoides, por la enfermera del estudio en el Hospital de Día de la Unidad de EII del

HULAMM. Los sujetos serán observados y el lugar de inyección supervisado durante 30 minutos tras la inyección por la enfermera responsable de la administración de la vacuna.

La enfermera guardará registro de las vacunas administradas, así como un recordatorio de las próximas dosis a administrar a cada paciente, con el objetivo de recordar telefónicamente al paciente la siguiente dosis (24-48h antes de la administración de la vacuna). Cada día que se administren vacunas la enfermera realizará un listado con los pacientes vacunados y la fecha, que será entregado a la auxiliar de enfermería del estudio (ciega para el grupo del paciente) que será la encargada de telefonar a los pacientes una semana después de la administración de la vacuna para preguntar por reacciones adversas. La auxiliar de enfermería será instruida por parte del investigador principal sobre las reacciones adversas locales y sistémicas, así como su modo de categorización (para más detalle ver metodología). Si el paciente no describe ninguna espontáneamente, se le preguntará activamente por las mismas (enrojecimiento, hinchazón o dolor en la zona de punción, fiebre, malestar general, cefalea y fatiga).

El investigador principal se encargará de recoger los datos de la historia electrónica y de introducirlos en la base de datos. Una vez recogidos todos los datos será el responsable de realizar el análisis de los mismos, así como la elaboración del manuscrito final.

Experiencia del grupo investigador:

El grupo investigador está formado por tres facultativos especialistas adjuntos de Aparato Digestivo, con especial dedicación a los pacientes con EII, puesto que son los responsables asistenciales de dicha Unidad en el HULAMM. Además son miembros del grupo GEMEII (Grupo de Estudio Murciano En Enfermedad Inflamatoria Intestinal) en el que se están desarrollando dos estudios multicéntricos.

Marco estratégico:

El protocolo de investigación presentado destaca por su utilidad y aplicabilidad práctica, puesto que todos los pacientes con EII, siguiendo las recomendaciones de GETECCU (Grupo Español de Trabajo en

Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa) y ECCO (Organización Europea de Crohn y Colitis) deben vacunarse contra la hepatitis B, sin embargo las pautas de vacunación utilizadas hasta el momento no son suficientemente eficaces. El comité asesor sobre la inmunización de Estados Unidos, siguiendo las recomendaciones en otros grupos de baja respuesta a vacunas, aconseja vacunar con cuatro dosis dobles, sin embargo esta pauta de vacunación no ha sido evaluada en pacientes con EII. La realización del ensayo clínico propuesto en este protocolo permitirá o bien demostrar que esta pauta de vacunación es útil en pacientes con EII y por lo tanto se podría recomendar su utilización o por el contrario demostrar que esta pauta de vacunación tampoco es útil y por tanto sería necesario el desarrollo de otras pautas de vacunación en este colectivo de pacientes.

Medios disponibles para la realización del proyecto:

El personal investigador dispone de los medios informáticos y los recursos estadísticos para realizar los análisis necesarios. Asimismo la Sección de Digestivo de HULAMM dispone de una sala, adyacente a las consultas de Digestivo, que se utiliza a modo de Hospital de Día, en la que se administran tratamientos biológicos (Infliximab) y en el que hay una enfermera responsable (enfermera de la Unidad de EII). En este mismo lugar se podrán extraer las analíticas, así como administrar las vacunas. Esta sala está habilitada con sillones, por lo que los pacientes podrán esperar cómodamente durante los 30 minutos de observación tras la administración de la vacuna. Además la sala consta de varias tomas de oxígeno y carro de paradas por si los pacientes presentaran alguna reacción adversa grave tras la administración de la vacuna.

❖ PRESUPUESTO

Gastos de personal:

No será necesario contratar personal, puesto que el personal que llevará a cabo el estudio lo hará desinteresadamente, tanto los tres facultativos responsables de la Unidad de EII, como la enfermera y la auxiliar de enfermería.

Gastos de ejecución:

No será necesario adquirir equipamiento informático ni estadístico puesto que se dispone del necesario para llevar a cabo el registro y el análisis de los datos.

El gasto más relevante del ensayo corresponderá a la adquisición de las vacunas por parte del Servicio de Farmacia. El precio de cada dosis de vacuna son 16.77 euros. Los 68 pacientes del grupo de intervención recibirán 8 dosis cada uno (cuatro dosis dobles) y los 68 pacientes del grupo control recibirán 3 dosis cada uno, por lo que el gasto de adquisición de las vacunas ascenderá a 12544 euros.

Seguro:

El artículo 8 del Real Decreto 223/2004 establece que únicamente podrá realizarse un ensayo clínico con medicamentos en investigación si previamente se ha concertado un seguro u otra garantía financiera que cubra los daños y perjuicios que como consecuencia del ensayo puedan resultar para la persona que participa. Sin embargo, la contratación de dicho seguro no se exigirá cuando el ensayo se refiera únicamente a medicamentos autorizados en España, siempre y cuando su utilización en el ensayo se ajuste a las condiciones de uso autorizadas y el CEIC considere que las intervenciones a las que serán sometidos los participantes suponen un riesgo equivalente o inferior al que correspondería a su atención en la práctica clínica habitual.

Dado que en el protocolo de investigación que se expone se utiliza una vacuna autorizada en España y en unas condiciones de uso autorizadas, consideramos que no es necesaria la contratación de una póliza de seguro. Este aspecto se detallará al CEIC para su aprobación específica.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Gasull MA, Gomollón F, Hinojosa J, Obrador A. Enfermedad inflamatoria intestinal. 3ª ed. Castellón: Arán ediciones; 2007.
- 2- Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *Journal of Crohn's and Colitis* 2010;4(1):28-62.
- 3- Dignass A, Lindsay JO, Sturm A et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 2: current management. *Journal of Crohn's and Colitis* 2012;6(10):991-1030.
- 4- Rahier JF, Magro F, Abreu C et al. Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and Colitis* 2014;8(6):443-68.
- 5- Loras C, Saro C, González-Huix F et al. Prevalence and factors related to hepatitis B and C in inflammatory bowel disease patients in Spain: a nationwide, multicenter study. *American Journal of Gastroenterology* 2009;104(1):57-63.
- 6- Loras C, Gisbert JP, Mínguez M, et al. Liver dysfunction related to hepatitis B and C in patients with inflammatory bowel disease treated with immunosuppressive therapy. *Gut* 2010 Oct;59(10):1340-6.
- 7- Coates T, Wilson R, Patrick G, Andre F, Watson V. Hepatitis B vaccines: assessment of the seroprotective efficacy of two recombinant DNA vaccines. *Clin Ther* 2001; 23: 392-403.
- 8- Vida Pérez L; Gómez Camacho F; García Sánchez V et al. Adequate rate of response to hepatitis B virus vaccination in patients with inflammatory bowel disease. *Medicina clínica* 2009;132(9):348-50.
- 9- Sempere L; Almenta I; Barrenengoa J et al. Factors predicting response to hepatitis B vaccination in patients with inflammatory bowel disease. *Vaccine*. 2013;31(30):3065-71.
- 10- Cossio-Gil Y; Martínez-Gómez X; Campins-Martí M et al. Immunogenicity of hepatitis B vaccine in patients with inflammatory bowel disease and the benefits of revaccination. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2015;3(1):92-98.
- 11- Altunöz ME; Senates E; Yesil A; Calhan T; Ovunc AOK. Patients with inflammatory bowel disease have lower response rate to HBV vaccination compared to controls. *Digestive diseases and sciences* 2012;57(4):1039-1044.
- 12- Gisbert JP; Menchen L; García-Sánchez V; Marín I; Villagrasa JR; Chaparro M. Comparison of the effectiveness of two protocols for vaccination (standard and double dosage) against hepatitis B virus in patients with inflammatory bowel disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2012;35(12):1379-1385.

- 13- WHO Publication. Hepatitis B vaccines: WHO position paper-recommendations. *Vaccine* 2010;28(3):589-90.
- 14- Gisbert JP; Villagrasa JR; Rodríguez-Nogueiras A; Chaparro M. Kinetics of anti-hepatitis B surface antigen titers after hepatitis B vaccination in patients with inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases* 2013;19(3):554-558.
- 15- Stevens CE, Alter HJ, Taylor PE, et al. Hepatitis B vaccine in patients receiving hemodialysis. Immunogenicity and efficacy. *N Engl J Med.* 1984;311:496-501.
- 16- Salisbury D, Ramsay M. Immunisation against infectious disease. Londres: Crown; 2013.
- 17- Chaparro M, Villagrasa JR, Rodriguez Nogueiras A, Gisbert JP. Immune response to hepatitis B vaccination in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2010;138:S197.
- 18- Gisbert JP; Villagrasa JR; Rodríguez-Nogueiras A; Chaparro M. Efficacy of hepatitis B Vaccination and Revaccination and Factors Impacting on Response in Patients with Inflammatory bowel disease. *American Journal of Gastroenterology* 2012;107(10):1460-1466.
- 19- Bridges CB, Coyne-Beasley T. Advisory committee on immunization practices recommended immunization schedule for adults aged 19 years or older: United States, 2014. *Annals Internal of Medicine* 2014;160(3):190.
- 20- García-Agudo R, Aoufi Rabih S, Araque Torres P et al. Efficacy of a hepatitis B vaccination schedule with two cycles of four double doses of conventional vaccine and four doses of adjuvanted vaccine in chronic kidney disease patients evaluated for renal transplantation. *Transplantation proceedings* 2012;44(9):2532-4.
- 21- Gutierrez Domingo I, Pascasio Acevedo JM, Alcalde Vargas A et al. Response to vaccination against hepatitis B virus with a schedule of four 40- μ g doses in cirrhotic patients evaluated for liver transplantation: factors associated with a response. *Transplantation proceedings* 2012;44(6):1499-501.
- 22- Potsch DV, Camacho LA, Tuboi S et al. Vaccination against hepatitis B with 4-double doses increases response rates and antibodies titers in HIV-infected adults. *Vaccine* 2012;30(41):5973-7.
- 23- Siddiqui S, Malik A, Shukla I et al. Seroprotection after hepatitis B vaccination in chronic kidney disease patients with modified schedule and dosage. *Journal of infection in developing countries* 2010;4(6):389-92.

ANEXOS



HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

TÍTULO DEL ESTUDIO:

Efectividad de una nueva pauta de vacunación contra la hepatitis B en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal: ensayo clínico aleatorizado de eficacia y seguridad.

INVESTIGADOR PRINCIPAL:

Dr Jose Manuel Castillo Espinosa. Médico Especialista Adjunto de la Sección de Aparato Digestivo del Hospital Universitario Los Arcos del Mar Menor. Paraje Torre Octavio, 54, 30739. Pozo Aledo, San Javier, Murcia. Teléfono: 968 56 50 00. Extensión 973350. Coordinador del estudio.

INVESTIGADORES QUE PARTICIPAN EN EL ESTUDIO:

Dra. Cristina Martínez Pascual. Médico Especialista Adjunto de la Sección de Aparato Digestivo del Hospital Universitario Los Arcos del Mar Menor. San Javier. Murcia.

Dra. María del Carmen Martínez Bonil. Médico Especialista Adjunto de la Sección de Aparato Digestivo del Hospital Universitario Los Arcos del Mar Menor. San Javier. Murcia.

Dña. María Teresa Tomás Manrubia. Enfermera de la Unidad de Enfermedad Inflamatoria Intestinal del Hospital Universitario Los Arcos del Mar Menor.

Dña. Ana Rosa Ruiz Ruiz. Auxiliar de Enfermería de las consultas de Digestivo del Hospital Universitario Los Arcos del Mar Menor.

CENTRO: Hospital Universitario Los Arcos del Mar Menor.

INTRODUCCION

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente y la Agencia Española del

Medicamento y Productos Sanitarios, de acuerdo a la legislación vigente, el Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos.

Nuestra intención es tan solo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno.

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO:

El objetivo del estudio es determinar si en pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) la pauta de vacunación contra la hepatitis B con cuatro dosis dobles obtiene unos resultados superiores a la pauta de vacunación estándar (tres dosis simples).

En los pacientes con Enfermedad de Crohn y con Colitis Ulcerosa se recomienda la administración de una serie de vacunas para prevenir infecciones durante la evolución de su enfermedad. Sin embargo, los pacientes con EII presentan una menor tasa de respuesta a las vacunas administradas. Esto se debe por una parte a la inmunosupresión directa que conlleva la enfermedad y por otra parte a los fármacos que se utilizan en el control de la misma.

Una de las vacunas recomendadas en todos los pacientes con EII es la vacuna contra la hepatitis B. En la población general (personas sin ninguna enfermedad) se utilizan tres dosis de vacuna: la primera al inicio, la segunda al mes y la última a los 6 meses (0, 1 y 6 meses), obteniendo tasas de respuesta muy buenas (>95%). Por el contrario, con esta pauta de vacunación los pacientes con EII obtienen tasas de respuesta inferiores (50-

75%). Algunos organismos autorizados (como el comité asesor sobre la inmunización de Estados Unidos) aconsejan la administración de cuatro dosis dobles, es decir, dos dosis de vacuna al inicio, dos dosis al mes, dos dosis al segundo mes y dos dosis al sexto mes (0, 1, 2 y 6 meses). Esta pauta de vacunación ya ha sido utilizada con éxito en otros pacientes con baja respuesta a vacunas, como pacientes con enfermedades renales, hepáticas o infectados por el VIH. Sin embargo, no hay datos sobre su eficacia en pacientes con EII.

El estudio al que se le invita a participar es un ensayo clínico. Todos los pacientes que deseen participar en el mismo serán asignados aleatoriamente (por azar) a recibir 3 dosis simples de vacuna (vacunación estándar) o 4 dosis dobles. Todas las vacunas serán administradas aquí en nuestra Unidad (en el hospital), sin que ello conlleve ningún gasto adicional. A la semana de la administración de la vacuna se le llamará por teléfono para interesarse sobre si ha presentado alguna reacción adversa, no obstante dispondrá de los teléfonos de la Unidad para cualquier duda o consulta.

Durante el estudio las únicas pruebas que deberá realizarse son dos analíticas de sangre, que se extraerán también en nuestra Unidad, una el primer día del ensayo y otra entre 1 y 3 meses tras terminar la vacunación para valorar la respuesta a la vacuna. Por tanto, la duración del estudio para cada paciente será como máximo de 9 meses, durante los primeros 6 meses se administrarán las vacunas y posteriormente se realizará un análisis de sangre para comprobar si ha respondido o no a la vacuna. Naturalmente durante la participación en el estudio usted continuará con las visitas necesarias por su enfermedad, sin que su participación o no en el estudio signifique ningún cambio al respecto. El número de pacientes necesarios para completar el estudio es de 136, lo que conllevará aproximadamente 2 años reclutando pacientes.

Si usted desea participar en el estudio le rogamos que acuda a la administración de las vacunas indicadas, puesto que el adecuado cumplimiento de las mismas permitirá obtener unos datos más fiables. Para facilitar que recuerde las fechas se le entregará un carnet personalizado en

el que se incluirán las vacunas administradas y las pendientes. Del mismo modo se le llamará por teléfono para recordarle la fecha de la próxima dosis de vacuna cuando ésta sea próxima.

BENEFICIOS Y RIESGOS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

Usted debe saber que por tener una EII y no haber pasado ni estar correctamente vacunado contra la hepatitis B, debe vacunarse para prevenir su infección a lo largo de la evolución de su enfermedad. Si participa en el estudio podrá vacunarse en el hospital y aportar información, que junto con la del resto de participantes, permitirá conocer qué pauta de vacunación es más eficaz y segura. También debe saber, que es posible que participe en el estudio, se administre las vacunas indicadas y no obtenga ningún beneficio personal, es decir, no responda a la vacuna administrada.

Es importante destacar que en el ensayo que se le propone no se va a utilizar ninguna vacuna nueva ni en experimentación, sino que se va a utilizar una vacuna autorizada en España desde 1987, cuyo nombre comercial es Engerix-B (GlaxoSmithKline).

Al igual que todas las vacunas, la administración de esta vacuna puede producir efectos adversos. El más grave es la reacción alérgica (puede ocurrir hasta con 1 de cada 10.000 dosis de la vacuna). Los signos que puede presentar son: hinchazón de la cara, tensión arterial baja, respiración dificultosa, la piel se vuelve azul, pérdida de conocimiento. Normalmente estos signos comienzan muy poco después de que le administren la inyección. Por este motivo tras la administración de cada dosis de vacuna usted se quedará aproximadamente 30 minutos en observación para descartar que presente una reacción alérgica.

Otros efectos adversos incluyen: Muy Frecuentes (pueden ocurrir con 1 o más de cada 10 dosis de la vacuna): dolor y enrojecimiento en el lugar de la inyección, sensación de cansancio o irritabilidad. Frecuentes (pueden ocurrir hasta con 1 de cada 10 dosis de la vacuna): dolor de cabeza, adormecimiento, náuseas o vómitos, diarrea o dolor abdominal, pérdida de apetito, fiebre (temperatura corporal alta), sensación de malestar general,

reacciones en el lugar de la inyección. Poco Frecuentes (pueden ocurrir hasta con 1 de cada 100 dosis de la vacuna): mareo, dolor muscular, síntomas parecidos a los de la gripe. Raros (pueden ocurrir hasta con 1 de cada 1.000 dosis de la vacuna): glándulas hinchadas, erupción cutánea, dolor articular, hormigueo. Muy raros (pueden ocurrir hasta con 1 de cada 10.000 dosis de la vacuna): fácil aparición de moratones e incapacidad para detener un sangrado si se hace un corte, tensión arterial baja, inflamación de los nervios (neuritis) que puede causar pérdida de sensibilidad o entumecimiento, incluyendo una inflamación temporal de los nervios, causando dolor, debilidad y parálisis en las extremidades y a menudo progresando al pecho y a la cara (síndrome de Guillain-Barré), una enfermedad de los nervios del ojo (neuritis óptica) y esclerosis múltiple, problemas para mover los brazos o piernas (neuropatía), inflamación del cerebro (encefalitis), enfermedad degenerativa del cerebro (encefalopatía), infección alrededor del cerebro (meningitis), ataques (convulsiones), pérdida de sensibilidad de la piel al dolor o al tacto (hipoestesia), debilidad de los músculos.

La administración de la vacuna no está contraindicada en el embarazo ni en la lactancia, no obstante sólo debe administrarse durante el embarazo cuando sea claramente necesario. Por este motivo no participarán en el estudio mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.

TRATAMIENTOS ALTERNATIVOS

Como se ha comentado anteriormente usted debe vacunarse de la hepatitis B, puesto que no ha pasado la enfermedad ni está correctamente vacunado. Si participa en el estudio recibirá una de las dos pautas de vacunación. No obstante, si no desea participar en el estudio igualmente se le recomendará vacunarse contra la hepatitis B en su centro de salud. También debe saber que puede no vacunarse. Si desea más información al respecto el médico del estudio se la podrá facilitar.

CONFIDENCIALIDAD

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley

Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal. De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio.

Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y solo su médico del estudio/colaboradores podrán relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna salvo en caso de urgencia médica o requerimiento legal.

Sólo se transmitirán a terceros y a otros países los datos recogidos para el estudio que en ningún caso contendrán información que le pueda identificar directamente, como nombre y apellidos, iniciales, dirección, nº de la seguridad social, etc. En el caso de que se produzca esta cesión, será para los mismos fines del estudio descrito y garantizando la confidencialidad como mínimo con el nivel de protección de la legislación vigente en nuestro país.

El acceso a su información personal quedará restringido al médico del estudio/colaboradores, autoridades sanitarias (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios) y al Comité Ético de Investigación Clínica, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

COMPENSACIÓN ECONÓMICA

La participación en el estudio no le supondrá ningún gasto, puesto que no tendrá que pagar por las vacunas administradas en el estudio. También debe saber que la inclusión en el estudio tampoco conlleva ninguna remuneración económica para usted, ni para los hospitales, ni para ninguno de los investigadores que participan en el estudio.

OTRA INFORMACIÓN RELEVANTE

Cualquier nueva información referente a los fármacos utilizados en el estudio y que pueda afectar a su disposición para participar en el estudio,

que se descubra durante su participación, le será comunicada por su médico lo antes posible.

Si usted decide retirar el consentimiento para participar en este estudio, ningún dato nuevo será añadido a la base de datos y, puede exigir la destrucción de todas las muestras identificables previamente retenidas para evitar la realización de nuevos análisis.

También debe saber que puede ser excluido del estudio si el promotor o los investigadores del estudio lo consideran oportuno, ya sea por motivos de seguridad, por cualquier acontecimiento adverso que se produzca por la medicación en estudio o porque consideren que no está cumpliendo con los procedimientos establecidos. En cualquiera de los casos, usted recibirá una explicación adecuada del motivo que ha ocasionado su retirada del estudio

Al firmar la hoja de consentimiento adjunta, se compromete a cumplir con los procedimientos del estudio que se le han expuesto.



CONSENTIMIENTO INFORMADO

Código del Estudio:

Yo (nombre y apellidos)

.....

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con:

.....

(nombre del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1º Cuando quiera

2º Sin tener que dar explicaciones.

3º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

- Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de mis datos en las condiciones detalladas en la hoja de información.

Firma del paciente:

Firma del investigador:

Nombre:

Nombre:

Fecha:

Fecha: