



Sofosbuvir, Daclatasvir y Ribavirina en pacientes cirróticos VHC, genotipo 3 con fracaso del tratamiento previo

Maialen Ramos Oñate

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquest document i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a RECERCAT (framing)

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de este documento y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y título. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a RECERCAT (framing).

TRABAJO DE FIN DE GRADO

Sofosbuvir, Daclatasvir y Ribavirina en pacientes cirróticos VHC genotipo 3 con fracaso del tratamiento previo

Grado en Medicina

Autor: Maialen Ramos Oñate
Tutor: Jordi Real Gatius
Fecha de presentación: 29/03/2015

ÍNDICE:

Resumen	4
Abstract	5
Introducción.....	6
Hipótesis operativas	10
Hipótesis general.....	10
Hipótesis específica	10
Objetivos.....	10
Objetivo principal.....	10
Objetivo secundario	10
Métodos.....	11
Diseño del estudio.....	11
Grupos de estudio	11
Población	11
Criterios de inclusión	12
Criterios de exclusión	12
Definición de las variables	12
Variables principales	12
Variables de seguimiento	13
Variables secundarias	14
Instrumentos.....	14
Recolección de la información	15
Muestra.....	15
Plan de análisis.....	15
Cronograma de actividades	16
Aspectos éticos y consideraciones adicionales.....	18
Limitaciones del proyecto.....	18
Impacto esperado de los resultados	19
Equipo investigador.....	19
Bibliografía.....	20

Anexos	22
Anexo 1: Historia natural de la enfermedad por VHC	23
Anexo 2: Hoja de información y consentimiento informado	23
Anexo 3: hoja de primera consulta	27
Anexo 4: hoja de seguimiento (paciente).....	28
Anexo 5: Hoja de seguimiento (médico)	28
Anexo 6: cronograma de actividades	30
Anexo 7: resumen de resultados de estudios anteriores	31

RESUMEN DEL PROYECTO:

Introducción: La infección crónica por el virus de la hepatitis C es una entidad que ocurre entre un 55-85% de los infectados por este tipo de virus, siendo una de las principales causas de trasplante hepático y de hepatocarcinoma. Hasta hace pocos años, el tratamiento estándar para la hepatitis C consistía en la combinación de Interferón Pegilado y Ribavirina. Los nuevos fármacos de acción directa contra el virus han conseguido aumentar las tasas de respuesta en la mayoría de los genotipos. Los nuevos avances en la terapia del VHC han demostrado ser todo un reto para el genotipo 3, una infección con una prevalencia alta.

Objetivos: Comparar la eficacia de las dos pautas de tratamiento (Sofosbuvir + Daclatasvir + Ribavirina 12 semanas versus 16 semanas) para la infección por genotipo 3 del VHC en relación a la tasa de Respuesta Viral Sostenida.

Métodos: Ensayo clínico aleatorio fase III, doble ciego en pacientes con HC VHC con genotipo 3 y enfermedad hepática avanzada (F3-F4) que no hayan presentado respuesta positiva a un tratamiento con Peginterferón y ribavirina. Muestra de 60 pacientes procedentes de 6 centros hospitalarios en los 2 grupos de tratamiento.

Resultados: Se espera que encontrar diferencias en la tasa de Respuesta Viral Sostenida en pacientes con terapia basada en Sofosbuvir + Daclatasvir + Ribavirina administrada durante 12 semanas o 16 semanas. La pauta del tratamiento también puede afectar al tiempo de aparición de respuesta, frecuencia de efectos adversos y progresión o empeoramiento de la enfermedad hepática de base de cada paciente. Los mejores resultados clínicos recogidos, podrían encaminar hacia la elección de una pauta específica para el tratamiento óptimo en este grupo de pacientes que permita la curación con el menor número de efectos adversos posibles.

Palabras clave: Hepatitis C, genotipo 3, Antivirales de acción directa, Sofosbuvir, Daclatasvir.

ABSTRACT:

Background: Chronic infection with hepatitis C, is an entity that occurs between 55-85 % of those infected with this virus, one of the leading causes of liver transplantation and hepatocellular carcinoma in Spain. Until recently, the standard treatment for hepatitis C, involved the combination of pegylated interferon and ribavirin, which due to the high rate of adverse effects is to go into the background. Although new drugs of direct action (DAA) against the virus have managed to increase response rates in most genotypes, new advances in HCV therapy has proven to be a challenge for genotype 3 infection with a high prevalence worldwide.

Aim: To compare the efficacy of both treatments (Sofosbuvir plus Daclatasvir plus Ribavirin for 12 weeks versus 16 weeks) to combat HCV genotype 3 in relation with the SVR rate.

Methods: A phase III, double blind clinical trial has been conducted in patients with HCV genotype 3 infection and advanced liver disease (F3- F4) who have not responded to previous treatment with the combination of peginterferon and ribavirin. Patients have been divided into 2 groups from 6 centers throughout Spain. The first group was administered the combination based on Sofosbuvir + Daclatasvir + ribavirin for 12 weeks, while the second group was given the same treatment for 4 more weeks (16 weeks).

Results: The therapy based on Sofosbuvir + Daclatasvir + Ribavirin give us differences in the expected results depending on the time of administration. These differences will be evaluated in terms of the rate of SVR achieved, the time of the response appearance, the adverse events and progression or worsening of the liver disease. The best clinical results collected could steer toward choosing a specific pattern for optimal treatment in this group of patients which will allow the cure with the fewest possible side effects.

Key words: Hepatitis C, genotype 3, direct action antivirals, Sofosbuvir, Daclatasvir.

INTRODUCCIÓN:

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS DEL VHC:

La hepatitis por virus C (VHC) es una enfermedad hepática grave que afecta al 3% de la población mundial, entre 130 y 150 millones de personas (1). Este virus puede causar infección tanto aguda como crónica (HC VHC), cuyas manifestaciones pueden variar entre una dolencia leve y una enfermedad grave de por vida. Aproximadamente un 15-45% de las personas infectadas eliminan el virus espontáneamente en un plazo de seis meses, sin necesidad de tratamiento alguno, mientras que el 55-85% restante, desarrollarán infección crónica. De entre los pacientes con infección crónica, un 15-30% de los pacientes evolucionarán a cirrosis hepática en un plazo de 20 años y, entre éstos, un 1-5% a hepatocarcinoma (Tabla resumen en Anexos). Además, hay que destacar la elevada mortalidad a nivel mundial, siendo responsable de unas 350.000 muertes al año (2). La gran variabilidad genética que presenta el virus, explica su gran capacidad para evadir el sistema inmunológico del huésped que, asociado a la dificultad para desarrollar una vacuna efectiva, justifica el elevado porcentaje de infección crónica (3). Además, la ausencia de sintomatología en gran parte de los casos, dificulta la investigación epidemiológica y explica el diagnóstico tardío de la hepatitis, en muchas ocasiones en estado avanzado de la enfermedad, en el que la única opción terapéutica es el trasplante hepático.

ESTÁNDARES DEL TRATAMIENTO:

El avance del desarrollo del tratamiento de la hepatitis C ha sido espectacular durante los últimos años, permitiendo a los tratamientos actuales tasas de curación superiores al 90%; sin embargo el acceso al diagnóstico y tratamiento de la infección crónica sigue siendo muy limitado en algunos países (4). El objetivo principal del tratamiento del VHC crónico es la curación, así como la prevención de la progresión de la enfermedad, que se valora mediante la Respuesta Viral Sostenida (RVS), definida como la ausencia en sangre de RNA VHC a las 12 semanas de la finalización de la terapia antiviral.

Durante muchos años, el tratamiento de la infección crónica del VHC ha tenido tasas de curación alrededor del 50%, dependiendo del genotipo (5). El tratamiento estándar hasta el año 2011 se basaba en la combinación de Interferón Pegilado alfa subcutáneo, asociado a Ribavirina oral durante 48 semanas para todos los genotipos de la hepatitis C crónica (6). Esta combinación permitía la curación de los pacientes, sin prevenir futuras reinfecciones sobre todo en pacientes VIH y homosexuales, además de asociar numerosos efectos adversos (riesgo de descompensación hepática, sepsis, mielosupresión grave, dolor de cabeza, mialgias y

artralgias y efectos psiquiátricos de tipo ansioso-depresivo e insomnio), siendo peor tolerada y menos eficaz en pacientes con enfermedad avanzada (7). Por lo tanto, las moderadas tasas de eficacia, la gran cantidad de efectos secundarios de las terapias basadas en interferón así como la dificultad de adherencia al tratamiento, creó la necesidad de otros fármacos con mejor tolerancia y mayor efectividad que permitan combinaciones terapéuticas libres de interferón (8).

La introducción de los antivirales de acción directa o DAA (Direct acting antivirals) en el año 2011, supuso una mayor tasa de RVS, marcando una nueva era en el tratamiento de la hepatitis C (9-12). Estos nuevos fármacos se pueden dividir en 3 grupos:

1. Inhibidores de la proteasa NS3/4A: Boceprevir (BOC), Telaprevir (TVR) y Simeprevir.
2. Inhibidores de la polimerasa NS5B: sofosbuvir (SFV)
3. Inhibidores del complejo de replicación NS5A: Daclatasvir, ledipasvir y Ombitasvir.
4. Inhibidores de la polimerasa NS5B no nucleós(t)idos: Dasabuvir

ESTRATEGIA ACTUAL POR GENOTIPOS:

La estrategia terapéutica empleada actualmente busca la utilización de una terapia libre de interferón, basada en la combinación de los DAA. Así pues, en pacientes cirróticos con genotipo 1, se emplea la combinación de Sofosbuvir + Simeprevir ó Daclatasvir asociado o no a Ribavirina durante 12 o 24 semanas que, en pacientes naive (pacientes no tratados), alcanzaron tasas de RVS del 95-97% independientemente de la duración y utilización de ribavirina (13,14). Por otro lado, la combinación de Sofosbuvir + Ledipasvir + ribavirina durante 12 semanas en pacientes cirróticos genotipo 1, alcanza tasas de RVS del 97-100% tanto en pacientes naive como en los tratados previamente (15).

En pacientes con genotipo 2, tanto naive como los que ya han recibido tratamiento previo, se recomienda la combinación de Sofosbuvir + Ribavirina durante 12 semanas, que alcanza una RVS del 97% (16). Mientras que en pacientes cirróticos no respondedores a tratamiento previo, se recomienda la combinación de Sofosbuvir + Interferón pegilado + ribavirina durante 16 semanas, que según el estudio LONESTAR-2, alcanzó una RVS del 96% (17).

En Genotipo 3, la triple terapia basada en Interferón pegilado + Ribavirina + Sofosbuvir durante 12 semanas se recomienda tanto en pacientes naive como en los tratados previamente, obteniendo una tasa de RVS del 83-90% en no cirróticos y cirróticos de genotipo 3 (17). También se emplea el Sofosbuvir asociado a daclatasvir 12 semanas ya que se obtuvieron resultados mostrando una RVS del 97-94% en pacientes naive y tratados previamente, sin embargo, esta combinación se emplea únicamente en pacientes no cirróticos (18), debido a las bajas tasas de respuesta obtenidas en pacientes con enfermedad hepática avanzada. Por eso

se está buscando actualmente la pauta terapéutica que mejor se adapte para conseguir la curación completa con la menor tasa de efectos adversos posibles.

En pacientes con genotipo 4, el sofosbuvir asociado a ledipasvir durante 12 semanas, ha demostrado alcanzar una RVS del 95% en cirróticos y no cirróticos (20), mientras que la combinación de Paritaprevir/Ribavirina + Ombitasvir + Ribavirina alcanza una RVS del 100% en no cirróticos.

PROBLEMÁTICA EN EL TRATAMIENTO DEL GENOTIPO 3:

Así pues, la introducción de Sofosbuvir ha proporcionado la posibilidad de curar pacientes con HC VHC mediante un tratamiento libre de interferón en la mayoría de los genotipos, permitiendo además acortar el tratamiento hasta las 12 semanas con una mayor adherencia y disminución de los efectos adversos respecto a las pautas anteriores. Además, recientemente, con la llegada de los nuevos DAA, se ha podido optimizar la pauta empleada, aumentando las tasas de RVS hasta casi el 100%, sobre todo en pacientes genotipo 1 independientemente del uso de la Ribavirina (14). No obstante, la infección del VHC genotipo 3 sigue siendo un reto hoy en día, sobre todo por un incremento del riesgo de progresión a cirrosis, así como de desarrollo de esteatosis o hepatocarcinoma comparado con otros genotipos del VHC. Este genotipo supone un 30% (alrededor de 1.332.000 infectados en el norte de Europa) de todas las infecciones de todo el mundo, aumentando su incidencia en países altamente poblados como Pakistán e India, además de aumentar entre usuarios ADVP (1). El genotipo 3 del VHC es el que asocia las más altas tasas de esteatosis de entre todos los genotipos, llegando hasta el 70%, ya que existe una correlación entre la esteatosis y el nivel de RNA de VHC del genotipo 3. Se ha visto que este genotipo tiene también un papel directo en la alteración del metabolismo de la glucosa, favoreciendo la resistencia a la insulina y diabetes. Por eso, los pacientes que presentan este genotipo precisan de un tratamiento prolongado, con altas tasas de recaídas y una baja tasa de RVS, sobre todo los cirróticos con fracaso de tratamiento previo (20). Los datos obtenidos hasta ahora en pacientes con genotipo 3 y tratamiento fallido mediante peginterferon y ribavirina, son escasos, con poca muestra y poco concluyentes, creando la necesidad de nuevos estudios para llegar a la pauta de tratamiento que mejor encaje en este tipo de pacientes.

FUTUROS ESTUDIOS:

Actualmente, se están realizando ensayos clínicos fase 2 y 3 de varios medicamentos que puedan ser efectivos en el tratamiento del genotipo 3 de la hepatitis crónica C, mejoren las actuales tasas de RVS y disminuyan el tiempo de tratamiento.

Se están estudiando combinaciones basadas en sofosbuvir asociado a GS-5816 (inhibidor de la NS5A) y otros medicamentos incluyendo daclatasvir, ledipasvir (siguiente generación de inhibidores de NS5A), asociados a la siguiente generación de inhibidores de la polimerasa con el fin de incrementar el número de pacientes con infección genotipo 3 que respondan a terapia (21). Así, con los nuevos tratamientos antivirales de acción directa, se ha considerado al genotipo 3 como el más difícil de tratar, el que necesita la pauta más larga de tratamiento durante 24 semanas con la necesidad de añadir ribavirina para alcanzar una tasa de RVS de aproximadamente 90% (22).

ESTUDIO ACTUAL:

El objetivo principal de nuestro estudio, consiste en evaluar el efecto del tratamiento basado en la combinación de Sofosbuvir asociado a Daclatasvir y Ribavirina durante 12 semanas frente al mismo tratamiento durante 16 semanas en pacientes con hepatitis crónica C genotipo 3, con enfermedad hepática avanzada (cirrosis \geq F3). El seguimiento consistirá en valorar las tasas de RVS de ambos grupos hasta el año de finalizar cada pauta de tratamiento. Con esto se quiere establecer una pauta de tratamiento para este grupo de pacientes que hoy en día suponen un alto coste debido a las bajas tasas de respuesta y progresión aumentada de la enfermedad hepática presente con sus complicaciones consecuentes (hepatocarcinoma, necesidad de trasplante hepático...).

HÍPOTESIS OPERATIVA:

- Hipótesis general:

La prolongación del tratamiento mediante Sofosbuvir + Daclatasvir + Ribavirina en pacientes con hepatitis C (HC VHC) con genotipo 3, de 12 a 16 semanas aumenta la probabilidad de respuesta viral sostenida sin aumentar la frecuencia de efectos adversos respecto a las pautas anteriores de tratamiento.

- Hipótesis específicas:

Existen diferencias entre las dos pautas de tratamiento observadas en cuanto a:

- Porcentaje de pacientes que alcanzan la Respuesta Viral Sostenida (RVS) tras la finalización de tratamiento.
- Porcentaje de pacientes que presentan recaída de la infección hepática desde la finalización del tratamiento y hasta la finalización del seguimiento.
- Frecuencia de aparición de los efectos adversos.
- Disminución o enlentecimiento de la progresión de la enfermedad hepática.

OBJETIVOS:

- Objetivo principal:

El principal objetivo de este estudio consiste en evaluar la eficacia de las dos pautas de tratamiento empleadas (Sofosbuvir + Daclatasvir + Ribavirina 12 versus 16 semanas) mediante la tasa de respuesta viral sostenida al año tras la finalización del tratamiento.

- Objetivos secundarios:

- Describir los distintos efectos adversos con cada una de las pautas de tratamiento administrados, midiendo tanto la gravedad de los síntomas dados como el número de efectos y repercusión en el estado del paciente, en función del tratamiento empleado.
- Determinar la posible relación entre las diferentes características de cada paciente (genotipo, edad, sexo, función hepática) identificadas como variables secundarias respecto a la aparición de respuesta viral sostenida.
- Valorar el porcentaje de abandonos del estudio debido a la aparición de resistencia o imposibilidad de seguimiento de los fármacos por la causa que sea.

- Identificar la aparición de una posible recurrencia de la enfermedad tras la aparición de la RVS, identificando la pauta de tratamiento utilizado y valorando si fuera posible el retratamiento con otra pauta diferente de antiviral.

MÉTODOS:

- Diseño del estudio:

Se tratará de un ensayo clínico aleatorio fase III, de dos brazos paralelos a doble ciego, en pacientes con HC VHC con genotipo 3 y enfermedad avanzada (F3-F4), que no hayan mostrado respuesta a un tratamiento previo basado en Interferón Pegilado + Ribavirina.

Los pacientes se asignarán de forma aleatoria a uno de los siguientes grupos:

- Grupos de estudio:

- 1) Grupo 1: Sofosbuvir 400 mg/día + Daclatasvir 60 mgr/día + Ribavirina en función del peso (1000mg/día si <75Kg de peso o 1200 mg/día en > 75Kg de peso) durante 12 semanas + placebo (4 semanas) .
- 2) Grupo 2: Sofosbuvir 400 mg/día + Daclatasvir 60 mgr/día + Ribavirina en función del peso (1000mg/día si <75Kg de peso o 1200 mg/día en > 75Kg de peso) durante 16 semanas.

Se escogerá una muestra de 60 pacientes, de 6 centros hospitalarios de España que invitamos al estudio. El periodo de reclutamiento será de 6 meses hasta completar la muestra. El periodo de seguimiento comenzará con el inicio del tratamiento y finalizará al cumplir el año del reclutamiento o por abandono del paciente por cualquier motivo.

- Población:

La población de nuestro estudio estará constituida por pacientes mayores de 18 años que estén diagnosticados de hepatitis C crónica en la consulta de hepatología de 6 hospitales (Hospital Clínico de Barcelona, Hospital Universitario Cruces de Bilbao, Hospital Virgen del Rocío de Sevilla, Hospital La Fe de Valencia, Hospital Clínico de Zaragoza y Hospital Carlos III-La Paz de Madrid) tomados como referencia de todo España.

- Criterios de inclusión:

- Pacientes con hepatitis C crónica, genotipo 3 con fracaso de tratamiento anterior mediante Peginterferón + Ribavirina.
- Enfermedad hepática avanzada, valorada por biopsia hepática (Metavir) o Fibroscan (elastometría) F3-F4.
- Pacientes mayores de 18 años.
- RNA para VHC > 10.000 IU/ml en el último año.
- Aceptar el estudio y firmar el consentimiento de participación en el ensayo.

- Criterios de exclusión:

- Pacientes con VHC con hepatocarcinoma o insuficiencia hepática (Child Pugh > 6).
- Pacientes con infección concomitante por VHB o VIH.
- Pacientes con historia de trasplante hepático previo.
- Pacientes con insuficiencia renal o en diálisis.
- Pacientes embarazadas, periodo de lactancia o con deseo gestacional en un futuro próximo. En caso de tomar el tratamiento, han de firmar un consentimiento informado en el que acepten tomar medidas anticonceptivas durante todo el tratamiento y hasta 6 meses después de finalizarlo.
- Pacientes que presenten alergia o resistencia al medicamento.
- Pacientes que a juicio médico no podrán cumplir con el tratamiento o acudir a las visitas programadas.

- Definición de las variables:

Las variables han sido clasificadas en función de su evaluación: en la primera visita o screening de los pacientes y en las posteriores visitas de seguimiento durante el tratamiento (2, 4, 8 y 12 semanas grupo 1) y (2, 4, 8, 12, y 16 semanas el grupo 2) y tras la finalización del tratamiento a las 12, 24 y 48 semanas para ambos grupos.

Variables principales:

Las variables principales de la eficacia se medirán en las visitas de seguimiento durante la administración del tratamiento y después del tratamiento: Visita Basal, 2 semanas, 4 semanas, 8 semanas, 12 semanas y 16 semanas durante el tratamiento. Y después del tratamiento (controles a las 12, 24 y 48 semanas).

Para valorar la respuesta, determinaremos la carga viral del VHC:

- Respuesta virológica sostenida (RVS): es la carga viral no detectable tras 12 semanas después de haber finalizado el tratamiento. Se evaluará al final de nuestro estudio.

Las siguientes variables se evaluarán en las visitas de seguimiento, durante el tratamiento:

- Respuesta virológica rápida (RVR): virus no detectable después de 4 semanas de tratamiento.
- Respuesta de fin de tratamiento (RFT): virus no detectable al final del tratamiento.

Otras variables de seguimiento:

Son las variables que nos permiten obtener la información sobre el transcurso de la enfermedad de acuerdo a cada medicamento administrado.

- Aparición de resistencia/intolerancia al Sofosbuvir o Daclatasvir.
- Alergia a los excipientes que contienen el medicamento
- Abandono del estudio
- Exitus
- Efectos adversos relevantes:
 - Anemia → 0: grado 1 (10.0-10.9 g/dl), 1: grado 2 (9.0-9.9 g/dl), 2: grado 3 (7.0-8.9 g/dl).

Otros efectos adversos:

- Cefalea
- Fatiga
- Insomnio
- Náuseas
- Rash cutáneo
- Linfopenia
- Neutropenia
- Leucopenia
- Mialgia
- Diarrea
- Infección del tracto respiratorio superior
- Dolor lumbar

Variables secundarias en la visita basal:

- Sexo
- Edad
- IMC
- Tiempo de enfermedad
- Tratamiento previo con Peginterferón y tipo de respuesta: *recidiva* (reaparición del RNA tras alcanzar la negatividad al fin de tratamiento), *respuesta parcial* (RNA positivo en semana 12 o 24 de tratamiento) o *nula* (ausencia de descenso de 1 log en semana 4 de tratamiento)

- Instrumentos de medida:

1. Historia clínica facilitada por los médicos responsables que llevan a cada paciente en las consultas de hepatología de cada hospital de referencia de nuestro estudio. En ella se encuentran los datos relevantes sobre la patología actual, los antecedentes patológicos y familiares de cada paciente, la medicación habitual, los antecedentes quirúrgicos y la historia de alergias o hábitos tóxicos.
2. Cuestionario cumplimentado en el screening por cada paciente. En él se recogen los datos sociodemográficos, así como datos de contacto personal y de sus familiares. Es importante que se presente con el consentimiento informado leído, comprendido y firmado.
3. Presencia del virus en sangre mediante la presencia de anticuerpos anti VHC por PCR en la primera consulta, es decir, la confirmación de la existencia de la enfermedad.
4. Cuantificación de la carga viral en sangre del VHC mediante la presencia de RNA de VHC en sangre. Determinación del genotipo por PCR.
5. Análítica sanguínea con bioquímica, hemograma, enzimas hepáticas (AST, ALT, FA, GGT, Bi y Alb) para valorar la función hepática tanto al inicio como al final del estudio.
6. Biopsia hepática o fibroscan que permitirá valorar la función hepática o el grado de fibrosis según la clasificación METAVIR:
 - a. F0= No fibrosis
 - b. F1= Fibrosis portal sin septos
 - c. F2= Fibrosis portal con algún septo
 - d. F3= Numerosos septos de fibrosis sin cirrosis
 - e. F4= Cirrosis
7. Formulario a rellenar por el médico. En él se incluirá el medicamento administrado al paciente, los síntomas y signos que cada paciente explica en las diferentes visitas

(especificar número de semana pre o post-tratamiento) y los valores de función hepática, así como la carga viral en sangre.

Todos los efectos adversos fueron constatados y evaluados de acuerdo a la división de AIDS table for Grading the Severity of Adult and pediatric Adverse events.

- Recolección de la información:

La recogida será de una manera directa por medio del examen de los pacientes participantes en nuestro estudio. La información se recogerá de los formularios (tanto por parte del médico como del paciente) que deberán llevar una identificación correcta y ordenada. Además, se recogerán todas las pruebas de laboratorio y funcionales y serán detalladas en función de cada grupo, introduciéndolas en una base de datos informática, adjudicando cada hallazgo al medicamento administrado. Tras la finalización del estudio, y por tanto la última visita en la que se tomará la RVS, la información se enviará al nodo reclutador.

- Muestra:

El tamaño de muestra establecido es de 60 pacientes (30 por grupo) reclutados de 6 centros hospitalarios de todo España durante 6 meses. Esta muestra permitiría encontrar unas diferencias del orden del 30% en cuanto a RVS 12 semanas tras la finalización del tratamiento entre grupos (90% versus 60%), aceptando un riesgo alfa de 0,05 y un riesgo beta de 0,2 en un contraste bilateral.

- Plan de análisis:

Se realizará una depuración de la base de datos con el fin de eliminar los errores y de validar los datos introducidos. Se realizará además una descriptiva de las características demográficas basales de los pacientes y una comparativa basal entre grupos.

El análisis principal, consistirá en la estimación de la probabilidad de la respuesta al tratamiento en base a la Respuesta viral sostenida tras las 12 semanas de finalización del tratamiento. Se valorará la significación estadística de las diferencias porcentuales de los pacientes que presenten una RVS al final del tratamiento mediante la comparación de proporciones, por medio del test de significación de la Chi cuadrado. Se describirá la frecuencia de aparición de complicaciones (efectos adversos, resistencias...) en el transcurso del tratamiento entre los pacientes participantes de nuestro ensayo comparando los diferentes grupos. Se realizará un análisis de supervivencia del tiempo hasta alcanzar RVS mediante la estimación de las curvas de Kaplan-Meier y se compararán mediante la prueba de

log-rank. En caso de encontrar diferencias basales en variables que fueran clínicamente relevantes entre los grupos de seguimiento, se plantearía la posibilidad de realizar un análisis comparativo estratificado por niveles de esta variable, así como de las características basales con las variables consideradas de eficacia. Se estimará el intervalo de confianza al 95% (IC 95%). El análisis estadístico se realizará mediante SPSS, considerando como nivel de significación un alfa del 0,05.

CRONOGRAMA DE LAS ACTIVIDADES:

1er año:

- Preparación del protocolo y procedimientos (1-4 meses):

Redacción de protocolo y de información para los profesionales que se encarguen del seguimiento de nuestros pacientes. Se indicará las pautas a seguir en cada consulta, los formularios que deben de entregarles, las pruebas a las que les tienen que someter y qué y cómo deben informar a los pacientes a lo largo del ensayo clínico.

- Presentación del estudio y formación de los profesionales (5-6º mes):

Charla de presentación de nuestro estudio y sesión informativa y de formación para el equipo investigador clínico que se encargará del seguimiento de los pacientes. Se les entregará el formulario que deberán ir rellenando a lo largo de las consultas y se les informará sobre la dosis y método de administración del tratamiento.

-Periodo de reclutamiento (7, 8, 9,10, 11, 12 mes):

Selección de la muestra a estudiar, valorando que cada paciente cumpla los criterios de inclusión y que no presenten ninguno de los criterios de exclusión redactados. Se realizará en las consultas de hepatología de los 4 hospitales españoles tomados como referencia para nuestro estudio.

Comunicar a los pacientes seleccionados su participación en el ensayo clínico. Se les informará sobre los medicamentos a comparar, los resultados de los estudios realizados hasta ahora y los posibles efectos adversos que puedan presentar. Se les proporcionará un formulario con toda la información necesaria del estudio que deben saber, así como un consentimiento informado que deberán firmar. Se les hará una primera evaluación (visita basal) en la que se recogerá la historia clínica, datos de contacto personal y de familiares, así como la realización de las pruebas que nos harán dividir a los pacientes en los diferentes grupos de comparación.

Trabajo de campo: consiste en el inicio y el desarrollo del estudio. Se trata de la administración de la primera dosis de cada fármaco y de una primera evaluación de cada paciente, continuado por el seguimiento de los pacientes de una manera personalizada.

Es importante incidir en la correcta recolección de los formularios que deberán rellenar los pacientes cada semana en la que introducirán los posibles síntomas que presenten. Además, los médicos encargados deberán rellenar toda la información relativa a los signos visibles tras cada dosis y los resultados analíticos y funcionales realizados en cada consulta. Todo esto será guardado en un programa informático en la que a cada paciente se le asignará un código.

El **seguimiento** de los pacientes comienza con la toma de la primera dosis, en función del fármaco administrado: grupo 1 (SFV+DCV+RBV) 12 semanas, grupo 2 (SFV+DCV+RBV) 16 semanas y concluye con la finalización del tratamiento. Será de manera presencial en las consultas externas de los diferentes hospitales elegidos. Las visitas serán: Basal, 2 semanas, 4 semanas, 8, semanas, 12 semanas y 16 semanas durante el tratamiento. Tras el tratamiento, controles a las 12, 24 y 48 semanas. Es importante que todos los pacientes acudan a todas las visitas programadas y en caso de que no lo hagan deberán justificar la causa, nunca superando las 2 faltas, tras las cuales se procederá a la retirada del sujeto del programa. En caso de que se produzca el abandono de cualquier paciente deberán recogerse las causas, ya sean ajenas o no a los efectos del tratamiento. Se tendrán en cuenta los abandonos del estudio por cualquier causa y se notificará en los formularios pertinentes.

2º año

- Finalización del estudio (13-24):

Consiste en el análisis final de los resultados y finalización de nuestro ensayo tras dos años de reclutamiento y seguimiento. Para que los efectos deseados sean válidos, se han de tomar los pacientes que hayan finalizado el tratamiento y hayan acudido a todas las consultas realizadas. Se medirá la carga viral en sangre del VHC en todos los participantes anotando los resultados de cada paciente de manera trimestral durante el último año tras la finalización del tratamiento administrado. En las consultas, se les realizará un examen físico completo así como una analítica sanguínea (hemograma, bioquímica, función hepática y renal y coagulación) para valorar el estado del paciente. Además, se realizará un fibroscan para evaluar la función hepática y se cuantificará la carga viral en sangre para confirmar la curación o en su defecto valorar una recidiva del tratamiento.

Los investigadores se encargarán de la valoración final del estudio y cierre del mismo. Elaborarán un informe con resultados y las conclusiones descritas. Posteriormente, se procederá a la publicación de los resultados en revistas científicas con la difusión de los resultados en congresos científicos especialistas en la materia.

ASPECTOS ÉTICOS Y CONSIDERACIONES ADICIONALES:

El estudio será llevado a cabo considerando todos los aspectos éticos que surjan, teniendo en cuenta los contenidos que se plasman en la Declaración de Helsinki, así como en sucesivas revisiones y normas de la Buena Práctica Clínica. El protocolo a seguir durante el estudio se valorará por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) que se encuentre en cada centro de referencia y obtendrá la autorización por la agencia española del medicamento (AEMPS). Además, se indicarán los números de registro de autorización del Comité de ética de investigación clínica de los centros en los que se llevará a cabo el estudio.

Se tendrá muy en cuenta el respeto a la confidencialidad de datos realizados durante todo el estudio, siendo únicamente los investigadores y profesionales sanitarios encargados de llevar a los pacientes los que tengan acceso a la información de cada paciente participante en el ensayo clínico. Para ello, todos los investigadores, profesionales sanitarios así como colaboradores y asociados del estudio en cuestión, firmarán un compromiso de colaboración en el que se comprometerán a aceptar las normas éticas y de buena práctica clínica, asegurando la protección de datos de los pacientes según se indica en la Ley 41/2002, del 14 de noviembre (Ley reguladora de la autonomía del paciente de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica).

Respecto a los pacientes participantes del estudio, será necesario que firmen un consentimiento informado (adjunto en apartado de anexos), en el que se recalcará la voluntariedad de la participación permitiendo la posibilidad de abandono del estudio si se deseara, sin ninguna repercusión negativa. Esta información será proporcionada tanto verbal como de forma escrita antes del inicio del programa. El impreso de consentimiento informado sigue las normas contenidas en la Declaración de Helsinki, así como lo estipulado en el Título I, Artículo 12 del Real Decreto 561/1993 del 16 de abril.

POSIBLES LIMITACIONES:

La realización del ensayo se ha establecido con el fin de demostrar la forma más eficaz de tratamiento para pacientes infectados por el Virus de la Hepatitis C genotipo 3. Los nuevos fármacos de acción directa contra el virus han conseguido aumentar las tasas de respuesta en la mayoría de los genotipos pero hay desconocimiento de la respuesta sobre el genotipo 3. Por lo tanto puede suceder que el número de participantes de nuestro estudio no permita demostrar diferencias significativas ni por falta de potencia estadística, debido a que no se cumplan los resultados previstos y/o los posibles abandonos en fases iniciales del estudio.

Si los resultados muestran cierta tendencia, este estudio puede ser una referencia y establecer las bases para estudios de mayor envergadura con una mayor precisión en la planificación de los resultados esperados.

Por otro lado, el elevado coste económico actual de los tratamientos puede suponer una limitación para la realización de este estudio. El estudio será presentado a convocatorias de ayudas económicas con el fin de encontrar financiación.

IMPACTO ESPERADO:

El resultado que se espera sobre nuestro trabajo es demostrar la mejor pauta terapéutica que sea eficaz para combatir la infección crónica por el genotipo 3 del VHC. Esta medida se verá reflejada mediante la RVS del VHC en sangre, es decir, la eliminación de la carga viral del virus en la sangre de los pacientes, así como el tiempo que se tarda en conseguir este objetivo con la aparición del mínimo de efectos adversos posibles.

El beneficiario del estudio lo constituirán todos los pacientes afectados de genotipo 3 VHC en España con tratamiento previo que haya fracasado, pudiendo así comenzar de nuevo con la pauta que mejor les convenga en función de genotipo, edad, comorbilidades y función hepática.

Los resultados encontrados, serán publicados en revistas científicas médicas con el fin de llegar a un consenso internacional sobre la pauta de tratamiento correcta en función del tipo de paciente. Además de esto, se prepararán conferencias médicas especializadas en la materia, con el fin de formar a los profesionales que se dedican a este campo a llevar un correcto manejo de la infección por el VHC debido al gran impacto que tiene en nuestro medio.

EQUIPO DE INVESTIGACIÓN:

Para la realización de nuestro ensayo clínico, se contará con la participación de 6 hepatólogos representando a los 6 centros hospitalarios escogidos de toda España, que se encargarán del reclutamiento y seguimiento de los pacientes durante el tiempo de estudio. Además, contaremos también con la participación de 6 data managers que se encargarán de la introducción de la información recogida durante las consultas en una base de datos común, así como de un monitor responsable que reúna toda esta información y la contraste con el fin de llegar a los resultados esperados.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol*. 2007 May 7;13(17):2436–41.
2. Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, Hutin Y, Bell B: The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J Hepatol* 2006, 45:529-538.
3. Blackard JT, Shata MT, Shire NJ, Sherman KE. Acute hepatitis C virus infection: a chronic problem. *Hepatology*. 2008; 47 (1): 321-331
4. Pawlotsky JM. New hepatitis C therapies: the toolbox, strategies, and challenges. *Gastroenterology* 2014;146:1176–1192.
5. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 975–82.
6. Poynard T, Marcellin P, Lee SS, et al, and the International Hepatitis Interventional Therapy Group (IHIT). Randomised trial of interferon α 2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon α 2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. *Lancet* 1998; 352: 1426–32.
7. Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, et al. Peginterferon alpha-2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004; 140:346-355.
8. Lauren Fufeld, Jyoti Aggarwal, Carly Dougher, Montserrat Vera-Llonch, Stephen Bubb. Assessment of motivating factors associated with the initiation and completion of treatment for chronic hepatitis C virus (HCV) infection. *BMC Infectious Diseases* 2013, 13;234.
9. Tarik Asselah and Patrick Marcellin. Review article: Interferon free therapy with direct acting antivirals for HCV. *Liver International* 2013; ISSN 1478-3223
10. Lisa C. Casey and William M. Lee. Hepatitis C virus therapy update 2013. *Curr Opin Gastroenterol* 2013, 29:243 – 249. www.co-gastroenterology.com
11. European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2014. *J Hepatol* 2014;61:373–395.
12. Pawlotsky JM. New hepatitis C virus (HCV) drugs and the hope for a cure: concepts in anti-HCV drug development. *Semin Liver Dis* 2014;34:22–29.

- 13.** Eric Lawitz, Mark S Sulkowski, Reem Ghalib, Maribel Rodriguez-Torres, Zobair M Younossi. 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. *The Lancet* 2014; Vol 384, No. 9956.
- 14.** Mark S. Sulkowski, David F. Gardiner, Maribel Rodriguez-Torres, K. Rajender Reddy, Tarek Hassanein. Daclatasvir plus Sofosbuvir for Previously Treated or Untreated Chronic HCV Infection. *N Engl J Med* 2014; 370:211-221.
- 15.** Nezam Afdhal, K. Rajender Reddy, David R. Nelson, Eric Lawitz, Stuart C. Gordon. Ledipasvir and Sofosbuvir for Previously Treated HCV Genotype 1 Infection. *N Engl J Med* 2014; 370:1483-1493.
- 16.** Eric Lawitz, Alessandra Mangia, David Wyles, Maribel Rodriguez-Torres, Tarek Hassanein. Sofosbuvir for Previously Untreated Chronic Hepatitis C Infection. *N Engl J Med* 2013; 368:1878-1887.
- 17.** E. Lawitz, F. Poordad, F.E. Membreno, R.H. Hyland, X. Ding. Sofosbuvir + Ribavirin for 12 or 24 Weeks Cures Most Genotype 2-3 Hepatitis C Patients. AASLD 2013.
- 18.** Nelson DR, Cooper JN, Lalezari JP, Lawitz E, Pockros P. All-Oral 12-Week Combination Treatment With Daclatasvir and Sofosbuvir in Patients Infected With HCV Genotype 3: ALLY-3 Phase 3 Study. AASLD 2014 Boston Nov 7-11.
- 19.** Rama Kapoor, Anita Kohli, Sreetha Sidharthan, Zayani Sims, Tess Petersen. Treatment of Hepatitis C Genotype 4 with Ledipasvir and Sofosbuvir for 12 weeks: Results of the SYNERGY Trial. AASLD 2014 Nov 7-11 Boston.
- 20.** Probst A, Dang T, Bochud M, Egger M, Negro F, Bochud PY. Role of hepatitis C virus genotype 3 in liver fibrosis progression- a systematic review and meta-analysis. *J Viral Hepat* 2011; 18: 745-59.
- 21.** Daniel P Webster, Paul Klenerman, Geoffrey M Dusheiko. Hepatitis C. *The Lancet* 2015. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)62401-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)62401-6)
- 22.** AASLD/IDSA/IAS-USA. Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. www.hcvguidelines.org. Accessed on January 29, 2014.

ANEXOS

ANEXO 1: HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD POR VHC:



ANEXO 2: HOJA DE INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO INFORMADO:

Por favor, compruebe que entiende todos los puntos de este documento y confirme con el médico que le propone participar en este registro toda la información que precise. Nuestra intención es tan solo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no entrar a formar parte de este registro. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos todas las dudas que le puedan surgir después de la explicación. Además puede consultar a las personas que considere oportuno.

El estudio propuesto, se trata de un ensayo clínico que propone comparar dos pautas de tratamiento antiretroviral contra el virus de la Hepatitis C de reciente diagnóstico. Varios centros sanitarios a nivel de toda España están actualmente contribuyendo con los datos clínicos de diferentes pacientes que participarán en el ensayo.

¿Cuál es el objetivo del registro?

Se quiere llevar a cabo un estudio comparativo de las diferentes opciones de tratamiento que existen actualmente para el tratamiento de la infección del virus de la hepatitis C en pacientes de reciente diagnóstico que aún no hayan desarrollado cirrosis hepática, con el fin de demostrar que el tratamiento precoz mejora a largo plazo la supervivencia y respuesta al tratamiento administrado. Se tratará de administrar a 3 diferentes grupos de pacientes divididos de forma aleatoria, una de las dos pautas de tratamiento con su posterior seguimiento, para registrar todos los resultados encontrados con el paso del tiempo. Durante el tiempo de duración del estudio (2 años), se realizarán visitas de seguimiento en las que se tomará toda la información que haga referencia a los efectos del tratamiento. Para ello el paciente deberá de entregar un diario en el que anotará todos los síntomas que vaya

encontrando a lo largo del tratamiento. El médico responsable de dirigir las visitas, anotará todo lo pertinente y llevará a cabo unas pruebas (Fibro-Scan, analíticas) para llevar un control riguroso del estado de cada paciente. Toda esta información será introducida en una base de datos, que se ha creado dentro de la práctica clínica asistencial habitual, independiente de la historia clínica.

Para ello, nuestro objetivo es poder elaborar un registro en red con fines de investigación científica, particularmente en el caso de pacientes que, como Vd., están recibiendo los tratamientos de nuestro estudio. Mediante proyectos de investigación que exploten esta información clínica, se pretende ahondar en el conocimiento del tratamiento de la hepatitis C, permitiendo así mejorar la asistencia a nuestros pacientes, para poder ofrecer el tratamiento más eficaz en función de las diferentes características estudiadas.

Selección de participantes:

Le hemos elegido a usted como participante, ya que estamos estudiando a todos los pacientes mayores de 18 años diagnosticados de hepatitis C crónica genotipo 3 con rechazo al tratamiento previo.

¿Tengo que participar en el registro?

Debe saber que su participación en este registro 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.

Si usted decide retirar el consentimiento para participar en el registro, ningún dato nuevo será añadido a la base de datos (registro).

¿En qué consiste la participación? ¿Qué beneficios y riesgos conlleva participar en este registro?

La única diferencia con respecto a los pacientes que, estando en su misma situación, no participan en el registro es que los datos derivados de las visitas clínicas de seguimiento habitual con su médico, quedarán registradas en un registro online y que posteriormente esta información podrá ser utilizada con fines de divulgación científica. La información almacenada en nuestra base de datos será fundamentalmente de carácter clínico.

Debe entender que, como cualquier otro fármaco, está expuesto a la posibilidad de presentar efectos adversos relacionados con la toma de los diferentes medicamentos.

Si presentase cualquiera de los síntomas indicados a continuación, o cualquier efecto no esperado, por favor no dude en ponerse en contacto con su médico.

Posibles efectos adversos:

- | | |
|---|---------------------------|
| - Cefalea | - Mialgia |
| - Diarrea | - Prurito |
| - Infección de vías respiratorias altas | - Disminución del apetito |
| - Fatiga | - Insomnio |
| - Náuseas | - Rash cutáneo |

Confidencialidad

El tratamiento, la comunicación y 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 al médico responsable del registro.

Los datos recogidos en este registro serán identificados mediante un código y solo el médico encargado del registro y sus colaboradores podrán relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica.

El acceso a su información personal quedará restringido al médico del registro y sus colaboradores, al Comité Ético de Investigación Clínica y a personal autorizado por el responsable del registro, cuando lo precisen para comprobar datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de acuerdo a la legislación vigente.

En todo momento, la información que se recoja en este registro se mantendrá anónima para las personas que realicen los análisis de los datos o que escriban informes o artículos científicos.

Este registro se utilizará única y exclusivamente con fines de investigación científica. Se le garantiza que los proyectos de investigación que utilicen la información contenida en HepatiC serán aprobados por comités éticos y científicos. Los resultados de los estudios llevados a cabo pueden ser publicados en revistas científicas o congresos médicos, sin que ello suponga la revelación de ningún dato personal que pueda llegar a identificarle.

Personas de contacto

Por favor, no dude en preguntar acerca de cualquier duda que tenga o si desea tener mayor información, a su médico Dr/Dra. _____ en el teléfono _____.

También puede contactar con ellas en cualquier momento para conocer cualquier dato sobre el registro.

REGISTRO DE PACIENTES:

Yo, D./Dña.....(Nombre y apellidos del paciente),

- He leído y comprendido la información que se me ha dado sobre el registro HEPATIC.
- He podido hacer las preguntas sobre el registro.
- He recibido suficiente información sobre el registro

He hablado con..... (Nombre del Investigador).

Por la presente consiento a participar en el mencionado registro. Comprendo que mi participación es voluntaria y que puedo retirarme del estudio:

- Voluntariamente
- Sin tener que dar explicaciones
- Sin que esto repercuta en sus cuidados médicos

Firma del paciente

Firma del responsable del registro

Nombre:

Nombre:

Fecha:

Fecha:

ANEXO 3: HOJA DE PRIMERA CONSULTA:

Fecha:

Nº de paciente:

Los siguientes apartados deberán ser cumplimentados por el paciente:

(Marque con una cruz la opción que corresponda):

Fecha de nacimiento:

Sexo: Hombre Mujer

¿Está usted embarazada o tiene planes de embarazo en el próximo año? Sí No

Antecedentes personales:

- Alergias:
- Enfermedades importantes:
 -
 -
 -
 -
 -
- Intervenciones quirúrgicas:
 -
 -
 -
 -
- Antecedentes familiares de interés:
 -
 -
 -
 -

Escriba a continuación su medicación habitual:

-
-
-
-

Profesión:

Datos de contacto:

- Nº de teléfono personal:
- Nº de contacto de familiar/acompañante:.....

ANEXO 4: HOJA DE SEGUIMIENTO (PACIENTE):

- *Número de paciente:*
- *A continuación deberá de especificar los síntomas o signos que presente durante el número de dosis de tratamiento así como de la semana en que le aparezca:*
 -:
 -:
 -:
 -:
 -:
 -:
 -:
 -:
 -:

ANEXO 5: HOJA DE SEGUIMIENTO (MÉDICO):

- *Tratamiento administrado:*
- *Fecha de visita:*
- *Nº de dosis de tratamiento:*
- *Síntomas y signos encontrados:*
 - O
 - O
 - O
 - O
 - O
- *Pruebas pendientes de visita anterior:*
 - O
 - O
 - O

-
- **Pruebas realizadas para revisar en próxima visita:**
 -
 -
 -
- **¿Encuentra necesario realizar alguna prueba más?:**
 -
 -
 -

ANEXO 6: CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDADES	1ER AÑO (MESES)												2º AÑO (MESES)											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
							(12 sem)						(16 sem)											
Elaboración de protocolo estudio	■																							
Presentación del estudio y formación de profesionales							■																	
Reclutamiento							■																	
Seguimiento (Intervenciones)																								
• 1ª Dosis + 1ª visita							■																	
• Dosis sucesivas + visitas (2, 4, 8, 12 y 16 sem)																								
○ Grupo 1 (SFV + DCV + RBV) 12 sem							■																	
○ Grupo 2 (SFV+ DCV+ RBV) 16 sem													■											
Seguimiento tras fin Tratamiento																								
• 1º Visita 12 semanas post-tto													■											
• 2ª Visita 24 semanas post- tto																			■					
• 3ª visita al año post-tto																			■					

ANEXO 7: DESCRIPCIÓN DE LOS PRINCIPALES RESULTADOS OBTENIDOS

Resultados obtenidos en **pacientes Genotipo 3:**

- **Sofosbuvir + PEG-IFN + RBV 12 semanas.** La triple terapia PEG + RBV + sofosbuvir durante 12 semanas en no respondedores previos obtuvo un 83% (20/24) de RVS12 tanto en cirróticos como en no cirróticos (19)
- **Sofosbuvir más daclatasvir.** La combinación sofosbuvir y daclatasvir durante 12 semanas se ha evaluado en 152 pacientes infectados por genotipo 3 y obtiene tasas de RVS del 97 y 94% en pacientes naïve y tratados previamente sin cirrosis, respectivamente. Es subóptima para pacientes con cirrosis con tasas de RVS del 58% para pacientes naïve y del 69% para pacientes con cirrosis y fallo a tratamientos previos con IFN y RBV (21). No existen datos sobre la eficacia de esta combinación en fallos a Sofosbuvir.
- **Sofosbuvir y RBV.** Esta combinación durante 24 semanas ha sido estudiada en 250 pacientes infectados por genotipo 3, obteniéndose RVS12 del 93% en pacientes naïve no cirróticos, 92% en pacientes naïve con cirrosis y del 86% en pacientes previamente tratados sin cirrosis y del 60% en pacientes previamente tratados con cirrosis (22). Esta combinación es subóptima para pacientes con cirrosis y fallo previo al tratamiento.
- **PEG-IFN + RBV 24 semanas.** La tasa global de RVS en pacientes naïve es 66% y 55% en cirróticos. En pacientes que consiguen respuesta viral rápida (semana 4) se obtiene tasas de RVS de 83% en naïve no cirróticos y 69% en naïve cirróticos. Este esquema terapéutico no se debe utilizar en pacientes tratados con anterioridad con IFN, independientemente del tipo de no respuesta.
- **Sofosbuvir + PEG-IFN + RBV 12 semanas.** La triple terapia PEG + RBV + SOF durante 12 semanas en no respondedores previos obtuvo un 83% (20/24) de RVS12, tanto en cirróticos como en no cirróticos.
- **Sofosbuvir + RBV 24 semanas.** La tasa de RVS12 en pacientes naïve no cirróticos fue de 94% (86/92), 92% (12/13) en naïve cirróticos, 87% (87/100) en pretratados no cirróticos y 60% (27/45) en pretratados cirróticos (22).