


INVESTIGACIÓN BÁSICA DESDE UN SERVICIO DE PREVENCIÓN

Dr. D. José Lorenzo Bravo Grande
Jefe de Servicio PRL
Complejo Asistencial Universitario de
Salamanca
IBSAL
20 Octubre de 2017




 **AEEMT**
Asociación Española de Especialistas en Medicina del Trabajo

**II Simposio Nacional de
Vacunación en el
Ámbito Laboral**

Aspectos legales, éticos, prácticos
y de investigación


Trabajadores de Salud, Seguridad
y Emergencias



Lugar de celebración:
CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS (CSIC)
INSTITUTO DE QUÍMICA FÍSICA ROCASOLANO (IQFR)
C/ Serrano, 119 28006 Madrid

Madrid, 20 de octubre de 2017

Madrid 20-10-2017 II Simposio Nacional de Vacunación en el Ámbito Laboral



Cuestiones preliminares...

En el Hospital Universitario de Salamanca, allá por el **año 2009** se llevó a cabo una experiencia con Vacunación contra hepatitis B a los No respondedores (menos de 10 mUI/mL de tasa de anticuerpos) con una vacuna adyuvada más potente que la convencional (que sólo pueden prescribirla los nefrólogos para los enfermos que están en diálisis).

De esa experiencia con 20 trabajadores, respondieron 19.
Se utilizó dicha vacuna como medicación compasiva a nivel individual, que era lo que en aquel momento se autorizó por la AEMPS.

Se fue gestando la idea de continuar el proceso, y el **17 de diciembre de 2014**, se realizó la primera consulta a la AEMPS sobre la posibilidad de iniciar un proyecto de investigación más sólido.

Estudio basado en el trabajo de **P. Jacques (2002)**. El estudio fue realizado mediante la vía del uso compasivo y se desarrolló entre los años 2009-2011 con:

1. Aprobación por unanimidad por la Comisión de Farmacia del Hospital Universitario de Salamanca, en marzo de 2009), con el visto bueno de la Dirección del Centro.
2. Autorización de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios en abril de 2009. (Como uso de medicación compasiva)
3. Participaron 20 sujetos trabajadores del Hospital del Salamanca



**Junta de
Castilla y León**

Consejería de Sanidad



Gerencia Regional de Salud

RESOLUCIÓN DE 22 DE MARZO DE 2016, DEL DIRECTOR GERENTE DE LA GERENCIA REGIONAL DE SALUD DE CASTILLA Y LEÓN, POR LA QUE SE CONVOCAN LAS AYUDAS PARA LA FINANCIACIÓN DE LOS PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN EN BIOMEDICINA, GESTIÓN SANITARIA Y ATENCIÓN SOCIOSANITARIA A DESARROLLAR EN LOS CENTROS DE LA GERENCIA REGIONAL DE SALUD DE CASTILLA Y LEÓN.



**Junta de
Castilla y León**

Consejería de Sanidad

JULIO DE 2016



Gerencia Regional de Salud

Dirección General de Investigación, Innovación e Infraestructuras

PROPUESTA DE RESOLUCIÓN PROVISIONAL DEL DIRECTOR GENERAL DE INVESTIGACIÓN, INNOVACIÓN E INFRAESTRUCTURAS, POR LA QUE SE APRUEBA LA RELACIÓN DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN EN BIOMEDICINA, GESTIÓN SANITARIA Y ATENCIÓN SOCIOSANITARIA QUE HAN SIDO SELECCIONADOS EN EL AÑO 2016 A DESARROLLAR EN LOS CENTROS DE LA GERENCIA REGIONAL DE SALUD DE CASTILLA Y LEÓN.

Valladolid, 3 de agosto de 2016
EL DIRECTOR GENERAL DE INVESTIGACION,
INNOVACION E INFRAESTRUCTURAS



Rafael Sánchez Herrero



VNIVERSIDAD
DSALAMANCA



VACUNACIÓN ADYUVADA FRENTE A HEPATITIS B EN TRABAJADORES DEL SACYL TIPIFICADOS COMO NO RESPONDEDORES A VACUNA CONVENCIONAL

Convocatoria: 2016

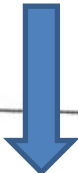
Expediente: GRS 1360/A/16

Órgano instructor: COMPLEJO ASISTENCIAL UNIVERSITARIO DE SALAMANCA

Centro de trabajo: COMPLEJO ASISTENCIAL UNIVERSITARIO DE SALAMANCA

Provincia: Salamanca

Investigador principal: BRAVO GRANDE, JOSÉ LORENZO

	EXPERIMENTALES					
GRS 1360/A/16	VACUNACIÓN ADYUVADA FRENTE A HEPATITIS B EN TRABAJADORES DEL SACYL TIPIFICADOS COMO NO RESPONDEDORES A VACUNA CONVENCIONAL	BRAVO GRANDE, JOSÉ LORENZO	COMPLEJO ASISTENCIAL UNIVERSITARIO DE SALAMANCA	 16.732 €	9.203 €	7.529 €
	VALOR PREDICTIVO DEL ESTUDIO DE BIOMARCADORES PROTEÍNICOS SÉRICOS EN					

RESUMEN DEL PROYECTO

Trabajadores del ámbito sanitario → riesgos biológicos → proteger de la infección por el virus de la Hepatitis B

Riesgo real de contraer dicha infección → en especial los grupos no vacunados y los clasificados como "no respondedores"

Solución a los trabajadores sanitarios y no sanitarios → en los que la vacunación convencional no ha funcionado → una alternativa vacunal.

Estudio preliminar en el Hospital Universitario de Salamanca basado en investigaciones realizadas con individuos sanos, que **avalan la eficacia de esta vacuna** en población adulta que no ha respondido a la vacuna estándar.

A pesar de estos prometedores resultados, la **muestra es aún insuficiente** para extraer datos definitivos, por lo que necesitamos realizar el estudio de vacunación implicando a más hospitales dentro del SACYL.

Hipótesis:

El uso de la vacuna adyuvada aumenta la respuesta inmunitaria de los trabajadores no respondedores a la vacuna de Hepatitis

Objetivos:

Objetivo principal

- 1.-Beneficiar y dotar al personal sanitario con una herramienta adicional de protección frente al contagio por hepatitis B.
- 2.-Evaluar la eficacia de la vacuna adyuvada en aquellos sujetos sanos NO-respondedores a la vacuna convencional antihepatitis B.

Objetivos secundarios

- 1.-Analizar resultados de títulos de anticuerpos antiHBs para ver la respuesta inmunológica a la vacuna adyuvada.
- 2.-Evaluar resultados de seguridad y la tolerancia clínica de la vacuna adyuvada.

Desarrollo del Proyecto:

La fuente y el campo de información serán los cuadernos de recogida de datos (CRD) que el investigador cumplimentará basándose en la historia clínica del paciente.

Diseño del estudio:

Diseño: ensayo clínico de bajo nivel de intervención multicéntrico, con uso de medicación fuera de ficha técnica.

Duración: 1 año (.....y probablemente un poco más)

Ámbito de estudio: Servicios de Prevención de Riesgos Laborales de 5 hospitales públicos de Sacyl.

- **Población de estudio: criterios de selección**

- Trabajadores del ámbito sanitario, con riesgo biológico en sus tareas, que hayan sido clasificados como no-respondedores a la vacunación contra la Hepatitis B.
- Estimación inicial de 47 sujetos en total incluidos en el estudio entre todos los centros.
- Obtención de autorizaciones de Consentimientos informados, Certificados de idoneidad de instalaciones y contratos necesarios con los centros.

- Etapas de desarrollo:

Etapa 1:

- Puesta en marcha:
 - Elaboración de la documentación del estudio final: última versión de Protocolo, Cuaderno de recogida de datos (CRDs), Consentimiento informado para el sujeto, etc.
 - **Solicitar a la AEMPS recomendaciones para la utilización del medicamento fuera de ficha técnica.**
 - Obtención de autorizaciones de Consentimientos informados, Certificados de idoneidad de instalaciones y contratos necesarios con los centros.
- Preselección de candidatos en los centros colaboradores.
- Pre-seleccionar los trabajadores descritos en la población diana en base a los registros obtenidos de sus historiales clínico-laborables, que han recibido 6 dosis de vacuna convencional antihepatitis B y no han superado los 10 mUI/mL.

- Etapa 2:
 - Compra de medicación
 - Transporte de medicación a los centros colaboradores
- Etapa 3:
 - Inclusión de sujetos participantes: reclutamiento en cada centro.
 - Administración dosis, seguimiento de evolución y seguridad: Una vez obtenido el consentimiento del participante se prescribirán cuatro dosis de Fendrix a dosis de 20 microgramos. Se analizará posteriormente en cada centro de manera local, el título de anticuerpos al mes de cada dosis de vacuna administrada. Si tuviera valor de conversión se detendría el proceso de vacunación. Se detectarán los posibles Acontecimientos y Reacciones adversas, realizando posteriormente el seguimiento de Farmacovigilancia aplicable.

- Etapa 4:
 - Recopilación de los análisis y CRDs desde los centros colaboradores al centro coordinador.
 - Tratamiento de datos y análisis estadístico.
- Etapa 5:
 - Publicación: desde el centro coordinador.

- **Análisis estadístico**
 - Se realizará un análisis estadístico de los datos mediante herramientas informáticas como SPSS.
- **Justificación del tamaño muestral**
 - El tamaño muestral está basado en el reclutamiento realizado del estudio previo realizado en un Hospital Público. Teniendo en cuenta la cantidad de sujetos susceptibles a estudio en los diferentes centros se estima un tamaño muestral de 47 sujetos.
- **Metodología estadística**
 - Los resultados del presente estudio y los datos clínico-biológicos de los pacientes se registrarán en una base de datos.
 - La significación estadística de los resultados se analizará mediante el software SPSS (versión 22.0) para Windows.
 - Se realizará un análisis descriptivo inicial de las variables cuantitativas, que incluirá medidas de tendencia central (media, mediana), medidas de dispersión (rango, desviación estándar) y diagramas de cajas, con los posibles valores extremos. Para las variables cualitativas se presentarán las frecuencias. El nivel de significancia se establecerá en $p < 0,05$.

- **Aspectos éticos y legales**

- El investigador llevará a cabo el estudio en cumplimiento de los principios éticos de la Declaración de Helsinki y se garantizará el cumplimiento de las Buenas Prácticas Clínicas, descritas en Directrices Tripartitas Armonizadas de la ICH de Buenas Prácticas Clínicas.
- El presente estudio se presentará para su evaluación por parte de un Comité de Ética de Investigación Clínica y se notificará a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

- **Utilidad y aplicabilidad práctica de los resultados en relación a la salud**

Relevancia del proyecto en cuanto a su impacto:

- 1) **Clínico, asistencial y/o desarrollo tecnológico**
 - Fendrix® es una vacuna antihepatitis B que contiene un nuevo adyuvante que presenta una mayor capacidad inmunogénica que la vacuna convencional.
 - En cuanto a la valoración económica, su coste es muy superior al de la vacuna actualmente disponible. No obstante, hay que tener en cuenta que el número de pacientes a tratar sería pequeño y que en caso de que un trabajador no-respondedor se expusiera accidentalmente al virus hepatitis B, el coste de la profilaxis secundaria con la inmunoglobulina específica compensaría parte del coste de la vacuna.
 - Se tiene que tener en cuenta que en pacientes no-respondedores debe hacerse profilaxis secundaria (post-exposición) con la inmunoglobulina específica y el coste de la misma compensaría el coste de la vacuna.

- 2) **Bibliométrico.**
 - El proyecto tendrá un impacto bibliométrico a nivel nacional (y muy probablemente a nivel mundial) ya que no hay precedente de este estudio en España y estudios de otros autores recogen datos retrospectivos de poblaciones con un número bajo de participantes, **el único estudio que ha establecido dosis y pauta determinando la eficacia de Fendrix® frente a la vacunación convencional de la hepatitis B es el estudio de Jacques et al.**
 - Además una reciente revisión bibliográfica establece la necesidad de **establecer guías oficiales para vacunar a la población no-respondedora a la vacuna convencional contra HVB** y el estudio observacional propuesto en esta solicitud contribuiría a establecer una guía inicial para futuros estudios de prevención de riesgos biológicos en personal sanitario.

- Actualmente estamos en la fase de post-solicitud a la AEMPS para que valide el **Ensayo Clínico (fase IV) como de Bajo Grado de Intervención.****
- Estamos en fase de firma de contratos y de autorización de los distintas Comisiones de Ética de los Hospitales.
- Y esperamos comenzar antes de que acabe el año 2017, para ello se pidió una prórroga al SACYL-GRS para la ejecución del proyecto.



MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD



agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios

DEPARTAMENTO
DE MEDICAMENTOS
DE USO HUMANO

Área de Ensayos Clínicos

FECHA: 24/05/2017

ASUNTO: COMUNICACIÓN DE SOLICITUD INICIAL VÁLIDA

DESTINATARIO: IBSAL-Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca
Paseo de San Vicente 58-182
37007 Salamanca (España)

En contestación a su solicitud de autorización del ensayo clínico 2016-004991-23, Cº de protocolo IBS-VACANTIB-1701 y titulado "VACUNACIÓN ADYUVADA FRENTE A HEPATITIS B EN TRABAJADORES DEL SACYL TIPIFICADOS COMO NO RESPONDEDORES A VACUNA CONVENCIONAL", le comunico **que la misma ha sido validada** y reúne los requisitos documentales establecidos en la disposición transitoria tercera del Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos.

Referencia: MUH/CLIN/EC

ASUNTO: RESOLUCIÓN DE LA SOLICITUD DE AUTORIZACIÓN DE UN ENSAYO CLÍNICO

DESTINATARIO: IBSAL-Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca
Paseo de San Vicente 58-182
37007 Salamanca (España)

DATOS DE LA SOLICITUD

Solicitud de autorización del Ensayo clínico Nº EudraCT 2016-004991-23 y título VACUNACIÓN ADYUVADA FRENTE A HEPATITIS B EN TRABAJADORES DEL SACYL TIFICADOS COMO NO RESPONDEDORES A VACUNA CONVENCIONAL.

Promotor: IBSAL (Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca)-Fundación Instituto de Estudios de Ciencias de la Salud de PASEO DE SAN VICENTE 58-182 37007 SALAMAMCA (España)

Fecha de solicitud válida: 25/05/2017

Una vez evaluada la solicitud de autorización de ensayo clínico previamente indicada, se considera que cumple con los requisitos indicados en el Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos y demás legislación aplicable*.

Por todo lo anteriormente expuesto la Directora de la Agencia de Medicamentos y Productos Sanitarios en el ejercicio de sus competencias **RESUELVE:**

AUTORIZAR el ensayo clínico solicitado.

CALIFICAR el ensayo, como ensayo clínico de bajo nivel de intervención.

Por todo lo anteriormente expuesto la Directora de la Agencia de Medicamentos y Productos Sanitarios en el ejercicio de sus competencias RESUELVE:

AUTORIZAR el ensayo clínico solicitado.

CALIFICAR el ensayo, como ensayo clínico de bajo nivel de intervención.

DIRECTORA DE LA AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

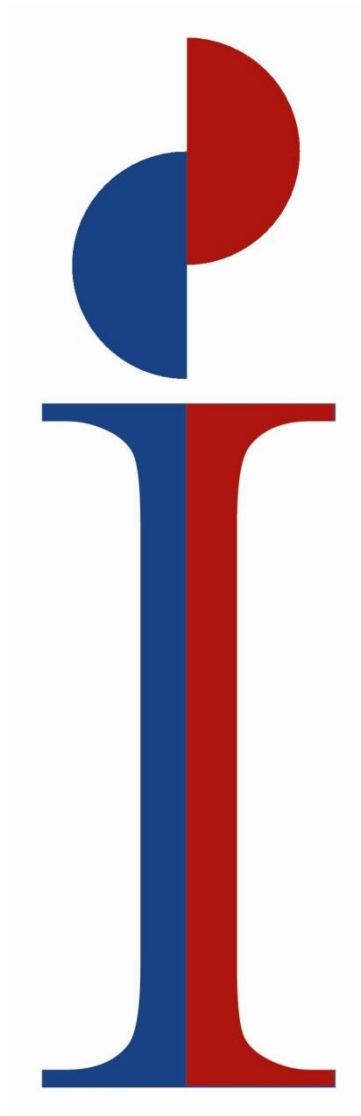


agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios

Fdo. Belén Crespo Sánchez-Eznarriaga

Bibliografía

- 1. Hou J, Liu Z, Gu F. Epidemiology and Prevention of Hepatitis B Virus Infection. *Int J Med Sci*. 5 de enero de 2005;2(1):50-7.
- 2. Thoelen S, De Clercq N, Tornieporth N. A prophylactic hepatitis B vaccine with a novel adjuvant system. *Vaccine*. 21 de marzo de 2001;19(17-19):2400-3.
- 3. I D, M V der W, P VD, M S, N DC, C G, et al. Immune response of HLA DQ2 positive subjects, vaccinated with HBsAg/AS04, a hepatitis B vaccine with a novel adjuvant. *Vaccine*. junio de 2002;20(19-20):2597-602.
- 4. AEMPS - CIMA - Fichas de formatos [Internet]. [citado 12 de abril de 2017]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verPresentaciones&codigo=04299001>
- 5. Tong NKC, Beran J, Kee SA, Miguel JL, Sánchez C, Bayas JM, et al. Immunogenicity and safety of an adjuvanted hepatitis B vaccine in pre-hemodialysis and hemodialysis patients. *Kidney Int*. noviembre de 2005;68(5):2298-303.
- 6. Jacques P, Moens G, Desombere I, Dewijngaert J, Leroux-Roels G, Wettendorff M, et al. The immunogenicity and reactogenicity profile of a candidate hepatitis B vaccine in an adult vaccine non-responder population. *Vaccine*. 1 de noviembre de 2002;20(31-32):3644-9.
- 7. Hoebe CJP, Vermeiren APA, Dukers-Muijers NHTM. Revaccination with Fendrix® or HBVaxPro® results in better response rates than does revaccination with three doses of Engerix-B® in previous non-responders. *Vaccine*. 6 de noviembre de 2012;30(48):6734-7.
- 8. Walayat S, Ahmed Z, Martin D, Puli S, Cashman M, Dhillon S. Recent advances in vaccination of non-responders to standard dose hepatitis B virus vaccine. *World J Hepatol*. 28 de octubre de 2015;7(24):2503-9.



Muchas gracias