



SEGURIDAD Y EFECTIVIDAD DE LAS VACUNAS FRENTE AL SARS-COV-2 EN PACIENTES CON CÁNCER HEPATOBILIAR

Registro VaCHep

ENCEPP number:

Version: V2.0

Fecha: 12/04/2021

Promotor: Dr. José Luis Calleja Panero.

Servicio de Digestivo.

Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda

C/Manuel de Falla 2. 28222 Majadahonda (Madrid)

joseluis.calleja@uam.es

ÍNDICE

| | | |
|-------|--|----|
| 1 | RESPONSABLES DEL ESTUDIO..... | 3 |
| 2 | RESUMEN | 4 |
| | Objetivos secundarios..... | 5 |
| 3 | MODIFICACIONES Y ACTUALIZACIONES..... | 7 |
| 4 | ETAPAS..... | 8 |
| 5 | JUSTIFICACIÓN Y CONTEXTO..... | 9 |
| 6 | OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN:..... | 12 |
| 6.1 | Objetivo principal..... | 12 |
| 6.2 | Objetivos secundarios:..... | 13 |
| 7 | MÉTODOS DE INVESTIGACIÓN | 13 |
| 7.1 | Diseño y ámbito del estudio..... | 13 |
| 7.2 | Población del estudio..... | 14 |
| 7.3 | Periodo de observación..... | 14 |
| 7.4 | Definición de la exposición | 14 |
| 7.5 | Variables | 14 |
| 7.5.1 | Características demográficas y clínicas basales | 14 |
| 7.5.2 | Variables relacionadas con el tratamiento..... | 15 |
| 7.5.3 | Variables de seguridad | 15 |
| 7.5.4 | Variables de efectividad: | 15 |
| 7.6 | Fuentes de datos..... | 17 |
| 7.7 | Tamaño muestral:..... | 17 |
| 7.8 | Gestión de los datos. | 17 |
| 7.8.1 | Control de calidad. | 19 |
| 8 | PROTECCIÓN DE LAS PERSONAS SOMETIDAS AL ESTUDIO | 19 |
| 8.1 | Consideraciones sobre información a los sujetos y consentimiento informado. | 19 |
| 8.2 | Confidencialidad de los datos:..... | 20 |
| 8.3 | Interferencia con los hábitos de prescripción | 20 |
| 9 | GESTIÓN Y NOTIFICACIÓN DE REACCIONES ADVERSAS | 20 |
| 10 | PLAN DE TRABAJO..... | 21 |
| 11 | PLAN DE DIFUSIÓN Y COMUNICACIÓN DE LOS RESULTADOS DEL ESTUDIO. | 21 |
| 12 | REFERENCIAS. | 21 |

1 RESPONSABLES DEL ESTUDIO

Comité de Dirección

Dr. José Luis Calleja Panero.

Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda
C/Manuel de Falla 2. 28222 Majadahonda (Madrid)

joseluis.calleja@uam.es

Dr. Javier Ampuero.

Hospital Universitario Virgen del Rocío
Av. Manuel Siurot, S/n, 41013 Sevilla

jampuero-ibis@us.es

Dra. Ana Matilla.

Hospital General Universitario Gregorio Marañón
Calle Doctor Esquerdo, 46. 28007 Madrid

ana.matilla@salud.madrid.org

Dra. Belén Ruiz Antorán.

Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda
C/Manuel de Falla 2. 28222 Majadahonda (Madrid)

bruizantorán@gmail.com

Dr. Juan Turnes.

Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra
Rúa Mourente s/n, 36071. Pontevedra

jturnesv@gmail.com

Coordinador técnico del estudio:

Dra. Elena Diago Sempere

Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda
C/Manuel de Falla 2. 28222 Majadahonda (Madrid)

ediagosempere@gmail.com

2 RESUMEN

| | |
|---|---|
| Título | SEGURIDAD Y EFECTIVIDAD DE LAS VACUNAS FRENTE AL SARS-COV-2 EN PACIENTES CON CÁNCER HEPATOBILIAR. Registro VaCHep |
| Versión y la fecha del protocolo | Versión 2.0. 12/04/2021 |
| Investigador principal/Promotor | Dr. José Luis Calleja Panero Servicio de Digestivo. Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda joseluis.calleja@uam.es |
| Justificación y contexto | <p>La infección por el coronavirus-2, agente causal de la enfermedad denominada COVID-19, constituye uno de los mayores desafíos para la infraestructura de los sistemas sanitarios y la salud pública de los últimos tiempos. Hasta la fecha no se dispone de datos relativos al impacto de la COVID-19 en los pacientes con cáncer hepático. Sin embargo, en ellos es altamente probable que el efecto sea negativo, pues en la mayoría se dan dos condiciones clínicas asociadas a un peor pronóstico: la enfermedad oncológica per se y la hepatopatía avanzada.</p> <p>La alta velocidad del desarrollo de la vacuna COVID-19 no tiene precedentes y es excepcional, con tres vacunas ya aprobadas por las autoridades reguladoras europeas dentro del primer año del inicio de la pandemia. A pesar del elevado número de participantes en los estudios de registro de estas vacunas, sólo se incluyeron en los ensayos unos pocos pacientes con enfermedad hepática.</p> <p>En el grupo de pacientes con cáncer hepatobiliar, los datos sobre la respuesta a la vacuna son insuficientes. No obstante, teniendo en cuenta que los pacientes con carcinoma hepatocelular a menudo tienen cirrosis, se espera que la respuesta a las vacunas se vea afectada. Además, se sabe por otros tipos de cáncer que la respuesta a la vacuna puede ser menor dependiendo de la edad, las comorbilidades, el cáncer subyacente y la quimioterapia administrada.</p> |
| Hipótesis y objetivos de la investigación | <p>A pesar de la limitada información relacionada con la efectividad, la seguridad y la inmunogenicidad de las vacunas aprobadas actualmente en pacientes con cáncer hepático el alto riesgo de consecuencias graves de la infección por SARS-CoV-2 en este grupo de pacientes, hace que el beneficio potencial de la vacuna, tanto para estos pacientes de alto riesgo como para los sistemas de salud, supere los riesgos asociados con la vacunación.</p> <p>Es necesario generar más y mejores evidencias en cuanto a la seguridad, efectividad y inmunogenicidad de las vacunas frente al SARS-Cov 2, en este subgrupo específico y, al mismo tiempo, si fuese necesario adaptar los protocolos de vacunación.</p> <p>Objetivo principal</p> <p>Estudiar la respuesta inmune mediante la generación de anticuerpos tras la vacunación con SARS-CoV en pacientes con cáncer hepático.</p> |

| | |
|-----------------------|---|
| | <p>Objetivos secundarios</p> <ul style="list-style-type: none"> - Evaluar la seguridad mediante la incidencia en esta población de efectos adversos. - Estimar el riesgo relativo entre el uso de diferentes tipos de vacunas y la ocurrencia de efectos adversos - Realizar un análisis prospectivo para evaluar la efectividad de las vacunas contra la COVID-19 en pacientes con cáncer hepático. - Realizar un seguimiento de los pacientes para conocer con precisión la inmunogenicidad provocada por las vacunas a corto, medio y largo plazo. - Crear los mecanismos de cooperación necesarios para proponer y colaborar en proyectos de investigación internacionales que investiguen la efectividad, seguridad e la inmunogenicidad de las vacunas contra el COVID-19 en la población de pacientes con cáncer hepático. - Establecer una plataforma que permita llevar a cabo un seguimiento específico de los pacientes con cáncer hepático que reciban las vacunas contra la COVID-19, con el fin de obtener más y mejores evidencias en cuanto a la seguridad, efectividad e inmunogenicidad en esta población especialmente vulnerable. - Tener constituida una plataforma para la investigación de posibles señales de farmacovigilancia, a disposición del Sistema Español de Farmacovigilancia y de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. |
| Diseño del estudio. | Registro multicéntrico, longitudinal, prospectivo de todos los pacientes con diagnóstico de cáncer hepático primario que reciban cualquiera de las vacunas comercializadas contra el COVID-19. |
| Población | <p>Edad mayor de 18 años.</p> <p>Pacientes con diagnóstico de cáncer hepático primario (carcinoma hepatocelular o colangiocarcinoma intrahepático) que vayan a recibir o hayan recibido cualquier vacuna contra la COVID-19.</p> <p>Que otorguen su consentimiento informado para la todas las actividades del estudio.</p> |
| VARIABLES | <ol style="list-style-type: none"> 1. Características demográficas, de diagnóstico y terapéuticas. 2. Parámetros en relación a la seguridad del uso de vacunas frente a la COVID-19: 3. Parámetros en relación a la respuesta inmunológica a la vacunación: medida mediante pruebas inmunológicas 4. Parámetros clínicos en relación con la efectividad de las vacunas, relacionados con la infección por SARS-COV 2, así como las pruebas complementarias de diagnóstico. |
| Fuentes de los datos | Historia clínica del paciente en el momento que acuda a las consultas de hepatología |
| Tamaño del estudio | 600 participantes. No obstante, por la naturaleza de las cohortes que se pretenden seguir, el reclutamiento podría continuar de forma indefinida y para cada subproyecto que pueda derivarse de este estudio, se hará la estimación correspondiente del tamaño muestral requerido, con objeto de analizar su viabilidad. |
| Análisis de los datos | Se realizará un análisis descriptivo para todas las variables del estudio, con los análisis apropiados dependiendo de la naturaleza de cada una de las variables. Las características de cada cohorte se compararán entre grupos mediante t-test o U de Mann-Whitney (según la |

| | |
|---------------------|---|
| | <p>distribución de la normalidad) para variables continuas. Para variables categóricas se usará la Chi-2 de Pearson.</p> <p>Los pacientes se clasificarán en respondedores y no respondedores en base a la cuantificación de IgG de acuerdo con los límites establecidos internacionalmente.</p> <p>Los datos de respuesta inmunológica obtenidos se compararán con la cohorte histórica proveniente de los ensayos clínicos publicados.</p> <p>La duración de la respuesta, proporción de respondedores se estimará a los 6 y 12 meses y se comparará según un test de McNemar test. La respuesta según títulos de anticuerpos tras la segunda dosis de la vacuna se realizará mediante un ANOVA de medidas repetidas o una ecuación generalizada de estimación (según la distribución).</p> <p>Las variables de efectividad relacionadas con la enfermedad COVID-19 y la mortalidad se realizará una regresión de Cox para encontrar diferencias entre grupos de pacientes. Las covariables que muestren una significación clínica y estadística o las que puedan ser consideradas como factores de confusión para la variable de interés se incluirán en los modelos finales.</p> <p>La incidencia y severidad de EAs tras cada vacunación se hará según media, moderada severa separadamente. Las proporciones se compararán mediante cada grupo de pacientes mediante un test de Chi-cuadrado.</p> |
| Etapas y calendario | <p>Se estima una duración total del estudio de 18 meses.</p> <ul style="list-style-type: none"> - a) Inicio de la recogida de datos. Abril 2021 - b) Final de la recogida de datos. Abril 2022 - d) Informes intermedios de los resultados del estudio. Octubre 2021 - e) Informe final de los resultados del estudio. Septiembre 2022 |

3 MODIFICACIONES Y ACTUALIZACIONES

Se incluirán en esta sección todas las modificaciones sustanciales del protocolo del estudio después del inicio de la recogida de los datos, con su justificación, la fecha y la indicación de la sección del protocolo que se ha visto afectada.

4 ETAPAS

Se estima una duración total del estudio de 18 meses.

- a) Inicio de la recogida de datos. Abril 2021
- b) Final de la recogida de datos. Abril 2022
- c) Informes de situación del estudio. Se prevén informes periódicos trimestrales.
- d) Informes intermedios de los resultados del estudio. Octubre 2021
- e) Informe final de los resultados del estudio. Septiembre 2022

5 JUSTIFICACIÓN Y CONTEXTO.

La infección por el coronavirus-2, agente causal de la enfermedad denominada COVID-19, constituye uno de los mayores desafíos para la infraestructura de los sistemas sanitarios y la salud pública de los últimos tiempos. Esta pandemia ha ocasionado, más de 2 millones de fallecidos y más de 107 millones personas infectadas a escala mundial. En España, impacto de la COVID-19 está siendo especialmente grave, ya que es el tercer país europeo con mayor número de casos confirmados, y el quinto mundial por detrás de Estados Unidos, Brasil, Rusia y Reino Unido (1). En la mayoría de las ocasiones el curso de la enfermedad es benigno, sin embargo, en otras el desenlace puede ser fatal, alcanzando una tasa de letalidad en nuestro medio del 11%; sin embargo, en determinados grupos de pacientes esta mortalidad alcanza cifras más relevantes. En este sentido los pacientes con enfermedad hepática crónica (EHC), incluidos los pacientes con cáncer hepático y los pacientes receptores de un trasplante hepático, es considerada una población especialmente vulnerable.

La afectación hepática es una característica frecuente de la Covid-19; entre los pacientes hospitalizados con Covid-19 sintomático, la prevalencia de transaminasas séricas elevadas es del 14-53% (2, 3). El patrón de anomalía de las enzimas hepáticas es típicamente hepatocelular, pero la patobiología de la disfunción hepática sigue sin estar clara. No se ha demostrado que el nuevo coronavirus, el SARS-CoV-2, infecte directamente a los hepatocitos, que normalmente carecen de receptores ACE2 y, por lo tanto, la lesión hepática puede ser una consecuencia de la inflamación sistémica (4). No obstante, en algunos modelos animales de lesión hepática crónica la expresión de ACE2 puede expresarse más ampliamente en los hepatocitos en el contexto de la enfermedad hepática y, por lo tanto, los pacientes con enfermedad hepática pueden estar predispuestos a resultados perjudiciales de la infección por SARS-CoV-2 (5,6).

Aunque la información disponible es escasa, el primer estudio multicéntrico basado en dos registros internacionales (SECURE-Cirrhosis y COVID-HEP)(SECURE-Cirrhosis and EASL supported COVIDHep. Combined weekly update ---09 June 2020) ha permitido conocer el impacto del SARS-CoV-2 en pacientes con hepatopatía crónica. En esta serie, que incluye que incluyen 352 pacientes con cirrosis, la mortalidad durante el ingreso alcanzó el 40%. Como era esperable, esta fue más alta en los pacientes con un mayor grado de insuficiencia hepática, alcanzando una tasa de mortalidad del 70% en los pacientes Child-Pugh C, en comparación con el 8% en los pacientes no cirróticos. Además, se pudo comprobar que en el 40% de ellos, la infección por SAR-CoV-2 supuso un desencadenante de una descompensación hepática. Otro estudio con menor número de pacientes (7) ha mostrado que la infección por SARS-CoV-2 desencadena un fallo hepático agudo hasta en el 28% de los casos, siendo la mortalidad comparativamente más

alta que en los pacientes con cirrosis ingresados por COVID-19 que por otro tipo de infecciones (incluidas las bacterianas).

Hasta la fecha no se dispone de datos relativos al impacto de la COVID-19 en los pacientes con carcinoma hepatocelular. Sin embargo, en ellos es altamente probable que el efecto sea negativo, pues en la mayoría se dan dos condiciones clínicas asociadas a un peor pronóstico: la enfermedad oncológica per se y la hepatopatía avanzada.

En base a estos datos, the European Association for the Study of the Liver, recomienda que los pacientes con EHC deben ser inmunizados contra el SARS-CoV-2 y los pacientes con cirrosis avanzada, descompensación hepática y cáncer hepatobiliar deben ser priorizados para la vacunación COVID-19 (8).

Vacunas COVID-19

La alta velocidad del desarrollo de la vacuna COVID-19 no tiene precedentes y es excepcional, con tres vacunas ya aprobadas por las autoridades reguladoras europeas dentro del primer año del inicio de la pandemia. Además, según un informe actualizado continuamente por la Organización Mundial de la Salud (OMS), se han evaluado más de 200 candidatos a vacunas en modelos animales preclínicos y en ensayos clínicos en humanos en todo el mundo. Se ha utilizado una amplia variedad de tecnologías / plataformas, como ARNm, vectores virales, ADN recombinante, virus inactivados, subunidades de proteínas y virus vivos atenuados.

Actualmente hay tres vacunas Covid-19 que probablemente se usarán ampliamente para pacientes con hepatopatía crónica durante 2021:

- (i) Pfizer BNT162b2 - ARNm de nanopartículas que codifica la proteína espiga de SARS-CoV-2 de longitud completa.
- (ii) Astra Zeneca ChAdOx1 - adenovirus de simio de replicación deficiente que expresa longitud completa Proteína de pico de SARS-CoV-2.
- (iii) Moderna mRNA-1273-nanoparticle mRNA que codifica el pico de longitud completa del SARS-CoV-2 proteína.

Además, otras vacunas Covid-19 están en proceso de, o han obtenido recientemente la aprobación, p. ej. Janssen, Novavax

A pesar del elevado número de participantes en los estudios de registro de estas vacunas, sólo se incluyeron en los ensayos unos pocos pacientes con enfermedad hepática leve a moderada y se excluyeron los pacientes con enfermedades inmunosupresoras. Este hecho es particularmente relevante, ya que, tras la experiencia con otras vacunas, sabemos que en los pacientes con enfermedad hepática crónica a medida que avanzan la EHC y la edad, disminuye la respuesta inmunitaria y la memoria inmunitaria contra ciertos antígenos administrados con las vacunas (9). La comedicación también puede ser una razón para una respuesta inmune alterada o alterada a la vacunación, en estudios previos con la vacuna

contra la hepatitis B en pacientes con hepatitis autoinmune que toman agentes inmunosupresores, se objetivan tasas de seroconversión reducidas y títulos más bajos de anti-HBs.

En el grupo de pacientes con cáncer hepatobiliar, los datos sobre la respuesta a la vacuna son insuficientes. No obstante, teniendo en cuenta que los pacientes con carcinoma hepatocelular a menudo tienen cirrosis, se espera que la respuesta a las vacunas se vea afectada. Además, se sabe por otros tipos de cáncer que la respuesta a la vacuna puede ser menor dependiendo de la edad, las comorbilidades, el cáncer subyacente y la quimioterapia administrada.

Paralelamente a estas consideraciones en relación con la efectividad de la vacunación frente al SARS-Cov 2 en esta población, es importante destacar los aspectos relacionados con la seguridad. En este contexto, es importante señalar que los ensayos de fase III de las vacunas autorizadas hasta el momento han excluido a los pacientes con enfermedad hepática crónica avanzada, a los receptores de trasplantes de órganos y a los pacientes que reciben fármacos inmunosupresores. En consecuencia, las recomendaciones actuales para este grupo de riesgo en particular sólo pueden basarse en consideraciones teóricas teniendo en cuenta que la inmunogenicidad y la eficacia protectora podrían ser potencialmente menores. Por tanto, hay preguntas abiertas sobre los posibles efectos secundarios, la seguridad y la inmunogenicidad a largo plazo de estos nuevas vacunas en la población con enfermedades hepáticas crónicas, cáncer hepatobiliar y receptores de trasplante de hígado. En el pasado, el desarrollo de otras vacunas ya planteó reiteradamente preocupaciones con respecto a los efectos adversos inducidos por la vacuna, incluida la reactivación no confirmada de fenómenos autoinmunes. Por tanto, con la introducción de nuevas vacunas COVID-19, parece crucial monitorizar cuidadosamente la seguridad y la respuesta inmune a la vacunación en estos pacientes. Idealmente, a través de registros prospectivos nacionales e internacionales. Recientemente la EF-CLIF (European Foundation for the study of chronic liver failure) ha puesto en marcha un registro de seguimiento postvacunación en pacientes cirróticos y trasplantados hepáticos.

Otra pregunta frecuente que todavía espera una respuesta es si las personas deben vacunarse contra el SARS-CoV-2 después de que hayan resuelto la infección natural. El nivel de protección que una persona adquiere contra la infección (lo que se denomina "inmunidad natural") varía según la enfermedad subyacente y difiere de una persona a otra. Hasta la fecha, todavía no hay información sobre la duración de la inmunidad "natural" post-infección y, lo que es más importante, a pesar de la disponibilidad de nuevos ensayos serológicos, no existe una correlación establecida de protección. Otra cuestión pendiente, está relacionada con la duración de la protección inducida por la vacuna, el requisito de vacunación de refuerzo y el nivel de protección contra las variantes emergentes del SARS-CoV-2.

Por ello, este proyecto se inspira en la necesidad de iniciar un Registro de seguimiento de pacientes con cáncer hepático primario a los que se les administren las vacunas contra el SARS-CoV-2. La creación de este registro permitirá ampliar el conocimiento en relación a la efectividad, la seguridad y la inmunogenicidad en este grupo especial de pacientes.

Este estudio estaría además en la línea de uno de los objetivos prioritarios de la EMEA, en el contexto del Plan de Farmacovigilancia de la Agencia Europea del Medicamento para las vacunas para COVID-19 (Pharmacovigilance Plan of the EU Regulatory Network for COVID-19 Vaccines EMA/333964/2020), que hace especial hincapié en la necesidad de generar información en subgrupos de población de especial interés.

HIPOTESIS

El rápido desarrollo de las vacunas contra el SARS-CoV-2 durante el último año es un logro notable. Las vacunas COVID-19 ya autorizadas son inmunogénicas, y el perfil de seguridad a corto plazo parece excelente en individuos sanos mayores de -16 años. A pesar de la limitada información relacionada con la efectividad, la seguridad y la inmunogenicidad de las vacunas aprobadas actualmente en pacientes con cáncer hepático junto con el alto riesgo de consecuencias graves de la infección por SARS-CoV-2 en este grupo de pacientes, hace que el beneficio potencial de la vacuna, tanto para estos pacientes de alto riesgo como para los sistemas de salud, supere los riesgos asociados con la vacunación.

No obstante, a pesar de ser un grupo prioritario para la vacunación, y en línea con el Plan de Farmacovigilancia de la Agencia Europea del Medicamento para las vacunas para COVID-19 (Pharmacovigilance Plan of the EU Regulatory Network for COVID-19 Vaccines EMA/333964/2020), es necesario ampliar el conocimiento en relación a la efectividad, la seguridad y la inmunogenicidad en este grupo especial de pacientes.

A este respecto, es importante generar más y mejores evidencias en cuanto a la seguridad, efectividad y inmunogenicidad de las vacunas frente al SARS-Cov 2, en este subgrupo específico y, al mismo tiempo, si fuese necesario adaptar los protocolos de vacunación.

6 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN:

6.1 Objetivo principal

Estudiar la respuesta inmune mediante la generación de anticuerpos tras la vacunación con SARS-CoV en pacientes con carcinoma hepatocelular.

6.2 Objetivos secundarios:

- Evaluar la seguridad mediante la incidencia en esta población de efectos adversos.
- Estimar el riesgo relativo entre el uso de diferentes tipos de vacunas y la ocurrencia de efectos adversos
- Realizar un análisis prospectivo para evaluar la efectividad de las vacunas contra la COVID-19 en pacientes con cáncer hepático primario.
- Realizar un seguimiento de los pacientes para conocer con precisión la inmunogenicidad provocada por las vacunas a corto, medio y largo plazo.
- Evaluar la respuesta inmunológica a la vacunación: Medición de respuestas celulares T y B frente al virus a medio y largo plazo.
- Crear los mecanismos de cooperación necesarios para proponer y colaborar en proyectos de investigación internacionales que investiguen la efectividad, seguridad e la inmunogenicidad de las vacunas contra el COVID-19 en la población de pacientes con cáncer hepático primario.
- Establecer una plataforma que permita llevar a cabo un seguimiento específico de los pacientes con carcinoma hepatocelular que reciban las vacunas contra la COVID-19, con el fin de obtener más y mejores evidencias en cuanto a la seguridad, efectividad e inmunogenicidad en esta población especialmente vulnerable.
- Tener constituida una plataforma para la investigación de posibles señales de farmacovigilancia, a disposición del Sistema Español de Farmacovigilancia y de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

7 MÉTODOS DE INVESTIGACIÓN

7.1 Diseño y ámbito del estudio

El proyecto se plantea como un registro multicéntrico, longitudinal, prospectivo de todos los pacientes con diagnóstico de cáncer hepático primario (hepatocarcinoma o colangiocarcinoma intrahepático) que reciban cualquiera de las vacunas comercializadas contra el COVID-19.

Para tratar de estimar medidas de asociación apropiadas se realizará una aproximación de “estudio de cohortes” incluyendo en el registro una cohorte de pacientes con cáncer hepático primario que hayan recibido la vacuna contra la COVID-19. Se realizará un seguimiento de los pacientes incluidos a largo plazo (1 año desde la vacunación) para conocer el desenlace de estos pacientes, en función de distintas variables.

Los pacientes que entren en el registro serán evaluados a intervalos regulares, la periodicidad de las visitas de seguimiento será, 7 días tras la administración de la primera dosis de la vacuna, 28 días tras la administración de la segunda dosis, a los 6 y 12 meses después de la última dosis.

Este registro se establece sin fecha límite de observación. Esto es así por la elevada posibilidad de que aparezcan nuevas vacunas frente a la COVID-19, dada la situación de desarrollo clínico actual de nuevas candidatas.

La participación en el registro estará abierta a todos los todos hospitales españoles. El estudio se adecuará a los estándares metodológicos en farmacoepidemiología de la Guía ENCePP. (ENCEPP Guide on Methodological Standards in Pharmacoepidemiology. revision 8, dated July 2020).

7.2 Población del estudio

Pacientes susceptibles de seguimiento (cohorte HC)

Edad mayor de 18 años.

Pacientes con diagnóstico de cáncer hepático primario: hepatocarcinoma o colangiocarcinoma intrahepático

Que reciban cualquier vacuna contra la COVID-19.

Que otorguen su consentimiento informado para la todas las actividades del estudio.

7.3 Periodo de observación

Se prevé una observación de un año por paciente.

Los pacientes serán seguidos en el ámbito de las consultas de hepatología, siguiendo la práctica clínica asistencial habitual.

7.4 Definición de la exposición

Todos los sujetos del estudio recibirán 2 dosis de vacunas anti COVID-19 tal y como detalla las instrucciones del fabricante de acuerdo con lo establecido en su ficha técnica correspondiente y de acuerdo a la estrategia de vacunación establecida a nivel nacional.

7.5 Variables

El estudio se realizará en las condiciones asistenciales reales, en el ámbito de las consultas de hepatología.

7.5.1 Características demográficas y clínicas basales

Se recogerán datos basales de todos los pacientes, en relación a su año de nacimiento y sexo y comorbilidades asociadas (HTA, DM, antecedentes de enfermedad cardiovascular, enfermedad pulmonar crónica, enfermedad hepática crónica, antecedentes oncológicos).

En relación con la patología de base, cáncer hepático primario, se recogerá la siguiente información:

- Fecha de inicio o diagnóstico
- Histología

- Estadio de acuerdo a la clasificación de consenso del BCLC/TNM en el momento del diagnóstico y en el momento de la vacunación
- Tratamiento recibido en relación con el cáncer hepático primario

Se incluirá información relacionada con episodios previos de infección por Covid-19, fecha de infección y necesidad de hospitalización.

Adicionalmente se recogerá información en relación a tratamientos concomitantes relacionados con el pronóstico.

7.5.2 Variables relacionadas con el tratamiento

Se recogerá información en relación a la vacuna administrada, así como las fechas de administración de ambas dosis.

7.5.3 Variables de seguridad

Para los participantes reclutados antes de la primera o segunda dosis de vacunación, opcionalmente se les pedirá que completen un diario en papel de síntomas locales o sistémicos dentro de las 2 semanas posteriores a la dosis de vacunación (ya sea primero o segundo).

Se recogerán todas las reacciones adversas graves (SAEs) relacionados con los fármacos del estudio que serán registradas por los médicos responsables de los pacientes.

Se define como SAE, como:

- Todo acontecimiento adverso que cause la muerte;
- Todo acontecimiento adverso que amenace la vida del enfermo;
- Todo acontecimiento adverso que provoque una discapacidad permanente;
- Todo acontecimiento adverso que requiera o prolongue la hospitalización;
- Todo acontecimiento adverso que suponga cáncer, anomalías congénitas;
- Todo acontecimiento adverso sea consecuencia de una sobredosis (administración de una dosis mayor de la estipulada),
- Todo acontecimiento que, no cumpliendo ninguno de los criterios anteriores, se considere clínicamente relevante en relación con la seguridad de los productos objeto de la investigación.

Adicionalmente se recogerán parámetros analíticos que a juicio del médico responsable del paciente estén relacionados con posibles efectos adversos durante las semanas de seguimiento.

7.5.4 Variables de efectividad:

Variable principal de efectividad

Análisis de los anticuerpos específicos del SARS-CoV2

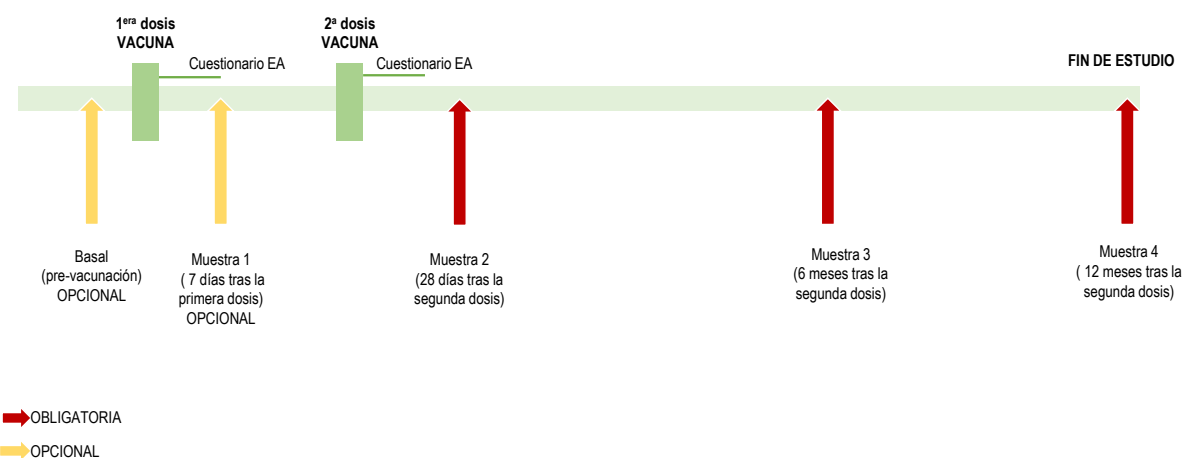
La respuesta inmune en términos de creación de anticuerpos contra COVID-19 (anti-SARS-CoV-2 IgG) medidos mediante ELISA, Vircel (CLIA) se testará

mediante un kit cuantitativo de IgG frente a proteína Spike basado en quimioluminiscencia automatizada en desarrollo.

Adicionalmente se evaluará la respuesta inmunológica a la vacunación mediada por las respuestas celulares T y B frente al virus.

Se realizará la extracción de sangre intentando siempre que se pueda coincidir con la revisión analítica habitual. Dichas extracciones (10ml tubo bioquímica) se realizarán en la visita basal del estudio (antes de la vacunación), 7 días después de la primera dosis, 28 días después de la segunda dosis, y a los 6 y 12 meses desde la última dosis.

Figura 1. Esquema del estudio



*este esquema se adaptará al tipo de vacuna administrada

El suero para medición de anticuerpos SARS-CoV-2 se guardará a -20° para posterior centralización.

Las muestras serán recolectadas y procesadas según el manual del laboratorio que se facilitará a todos los Centros participantes.

Las muestras se destruirán una vez que se completen todos los procedimientos definidos por el protocolo.

Variables secundarias de efectividad

Se recogerá información en relación con la incidencia de infección por SARS-CoV-2, gravedad, evolución y pronóstico durante los 6 y 12 meses post-vacunación. En los participantes con un test positivo se recogerá información en relación a necesidad de ingreso hospitalario, necesidad de oxígeno, necesidad de ingreso en unidad de intensivos y necesidad de ventilación mecánica.

Adicionalmente se recopilarán las hospitalizaciones relacionadas con el hígado o por cualquier causa y la mortalidad por todas las causas e incidentes de carcinoma hepatocelular.

7.6 Fuentes de datos

Toda la información se recogerá a partir de la historia clínica del paciente en el momento que acuda a las consultas de hepatología.

Abordaje de los pacientes en la práctica clínica: los pacientes elegibles podrán ser reclutados en cualquier momento hasta las 4 semanas después de la dosis final de vacunación con Covid-19. Idealmente, esto será antes de la vacunación inicial para permitir también muestreo al inicio del estudio (hasta 4 semanas antes). Los pacientes serán reclutados por un miembro del equipo de investigación del hospital.

7.7 Tamaño muestral:

Asumiendo una eficacia del 90 % en los controles, se espera que en los pacientes del grupo de cáncer hepático primario sea menor, si se asume una eficacia del 80% con un límite de no inferioridad del 20%, alfa 0,005 y una beta de 0,2, se precisará un mínimo de al menos 200 participantes. Se estima una inclusión de alrededor de 600 pacientes.

La estimación de tamaño muestral se ha realizado mediante el paquete Epidat 3.1. Quiere ello decir que, a partir de este tamaño muestral, se podrán empezar a obtener conclusiones fiables sobre la variable primaria de eficacia. No obstante, por la naturaleza de las cohortes que se pretenden seguir, el reclutamiento podría continuar de forma indefinida y para cada subproyecto que pueda derivarse de este estudio, se hará la estimación correspondiente del tamaño muestral requerido, con objeto de analizar su viabilidad

7.8 Gestión de los datos.

Se redactará un plan de análisis estadístico (PAE) antes del cierre de la base de datos, este será consensuado con todos los investigadores principales de cada uno de los Centros participantes.

Los datos serán recogidos en una base de datos ACCESS, Microsoft Office 2000, diseñada para tal fin según el protocolo estandarizado.

El análisis estadístico se realizará con el software IBM® SPSS® (Statistical Package for the Social Sciences), versión 21 (IBM® Corporation, Somers, NY, EE.UU.) y con el paquete estadístico Epidat 3.1 Todos los análisis estadísticos se realizaron con un nivel de significación del 0,05.

Se realizará un análisis descriptivo para todas las variables del estudio, con los análisis apropiados dependiendo de la naturaleza de cada una de las variables.

Las variables discretas se mostrarán como recuentos (porcentaje), las variables continuas normalmente distribuidas como la media (DE) y la distribución no normal se resumirán por mediana (rango intercuartílico; IQR).

Las variables categóricas se presentan en % respecto total columna, N de cada categoría. Por grupo y globalmente. En variables ordinales con pocas categorías (menos de 10), se describirán con dos tablas: una con los parámetros descriptivos de las variables continuas (siempre que su interpretación tenga sentido) y otra con los de las variables categóricas. Para variables ordinales con >10 categorías se utilizará la misma aproximación que las variables continuas.

Las características de cada cohorte se compararán entre grupos mediante t-test o U de Mann-Whitney (según la distribución de la normalidad) para variables continuas. Para variables categóricas se usará la Chi-2 de Pearson.

El criterio de valoración estadístico principal de este estudio es el título de IgG anti-Spike (total) en pacientes con cáncer hepático primario tras 28 mes desde la última dosis de la vacuna recibida. En base a este título de IgG los pacientes se clasificarán como respondedores o no respondedores.

Los análisis secundarios incluirán:

- Título de IgM e IgG anti-RBD y anti-Spike (total) al inicio, entre dosis y semana 16, entre todos los subgrupos (comparaciones entre grupos).
- Incidencia de Covid-19 (sintomático y PCR positivo) hasta 1 año
- Hospitalizaciones (todas las causas, relacionadas con Covid-19 y relacionadas con el hígado) hasta 1 año
- Mortalidad (por todas las causas, relacionada con Covid-19 y relacionada con el hígado) hasta 1 año

Las covariables para los análisis primarios y secundarios incluirán: edad, estadio del tumor, antecedentes de infección por Covid-19 (sintomática o serológica) y el tipo de vacuna (marca de vacuna).

La duración de la respuesta, proporción de respondedores se estimará a los 6 y 12 meses y se comparará según un test de McNemar test. La respuesta según títulos de anticuerpos tras la segunda vacunación se realizará mediante un ANOVA de medidas repetidas o una ecuación generalizada de estimación (según la distribución).

En relación con las variables de efectividad relacionadas con la enfermedad COVID-19 y la mortalidad se realizará una regresión de Cox para encontrar diferencias entre grupos de pacientes. Las covariables que muestren una significación clínica y estadística o las que puedan ser consideradas como factores de confusión para la variable de interés se incluirán en los modelos finales.

La incidencia y severidad de EAs tras cada vacunación se hará según media, moderada severa separadamente. Las proporciones se compararán mediante cada grupo de paciente y los controles mediante un test de Chi-cuadrado.

En general, los datos faltantes no se imputarán. Sin embargo, si podemos considerar los valores perdidos como aleatorios, podría llevarse a cabo una imputación múltiple basada en un modelo mixto que incluirá todos los factores potenciales para el análisis multivariado.

7.8.1 Control de calidad.

La inclusión de pacientes y los acontecimientos adversos, podrán ser comunicadas en cualquier momento. Además, trimestralmente se realizan los siguientes controles para la validación de los datos:

- Monitorización on-line por una monitora con experiencia. Esta se realiza trimestralmente, para detectar anomalías en los datos introducidos y cotejarlas con los médicos que los introducen en la aplicación.
- Monitorización in situ. La monitora del registro se desplaza anualmente a cada centro y comprueba, con las historias médicas de los pacientes, que los datos recogidos corresponden a los que aparecen en la historia del paciente.

La aplicación contiene filtros que limitan la entrada de datos poco fiables (fuera del margen admisible, etc).

8 PROTECCIÓN DE LAS PERSONAS SOMETIDAS AL ESTUDIO

8.1 Consideraciones sobre información a los sujetos y consentimiento informado.

El estudio se realizó según las recomendaciones éticas internacionales (Declaración de Helsinki y Convenio de Oviedo). El estudio será evaluado por el Comité Ético de Investigación Clínica con Medicamentos del Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda.

El médico responsable del paciente, si lo considera pertinente, informará al paciente sobre la existencia y finalidad de este registro. En este momento se solicitará el consentimiento para que la información derivada del seguimiento habitual de estos pacientes, sea incorporada al registro de datos, y que dicha información, respetando la confidencialidad de la misma de acuerdo en lo establecido en la legislación vigente, pueda ser analizada y divulgada con fines científicos.

Los participantes recibirán una hoja de información al paciente por parte del investigador de cada centro. Cada sujeto podrá preguntar dudas y se informará que puede retirarse del estudio sin problemas. Cada paciente firmará el consentimiento informado antes de empezar los procedimientos específicos del

estudio. El consentimiento informado se realizará según ICH y las guías de buena práctica clínica. Esto significa que se firmará y datará personalmente por cada participante y por el investigador con una copia para el paciente. Los pacientes son libres de participar en el estudio. La no participación no tendrá consecuencias en ninguno de sus tratamientos. Si el paciente no quiere participar es suficiente con informar a los investigadores de que no quiere participar. Dicha decisión se documentará en la historia clínica del paciente

Los pacientes podrán retirar el consentimiento informado del estudio cuando deseen sin ningún tipo de consecuencia. El investigador puede a su vez retirar el paciente del estudio por razones médicas de causa mayor.

8.2 Confidencialidad de los datos:

Los pacientes serán identificados mediante un código numérico con la finalidad de respetar la confidencialidad de los datos personales de los pacientes, según establece la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales.

Se garantizará que todas las personas implicadas en el estudio respetarán la confidencialidad de cualquier información acerca de los pacientes incluidos en el mismo.

8.3 Interferencia con los hábitos de prescripción

Los fármacos a estudio serán prescritos de acuerdo con la práctica habitual y los protocolos vigentes establecidos.

9 GESTIÓN Y NOTIFICACIÓN DE REACCIONES ADVERSAS

La aparición de un acontecimiento adverso grave y su registro en no exime de la obligación de comunicar dicho acontecimiento adverso cuando el médico sospeche una relación de causalidad (sospecha de reacción adversa) al Centro Autónomo de Farmacovigilancia correspondiente.

Los investigadores deberán notificar al Sistema Español de Farmacovigilancia las sospechas de reacciones adversas, de acuerdo detectadas durante el estudio de acuerdo con lo previsto en el artículo 53.2 del texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, aprobado por Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio. Estos casos serán notificados a las autoridades sanitarias, indicando en la comunicación que se dirija al efecto su procedencia de un estudio observacional con medicamentos.

El promotor comunicará a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios toda la información resultante de acuerdo con lo establecido en el Real Decreto 957/2020, de 3 de noviembre, por el que se regulan los estudios observacionales con medicamentos de uso humano.

10 PLAN DE TRABAJO

- Obtención de la autorización por parte del CEIm.
- Incorporación de pacientes al registro y seguimiento de los mismos, en base a la periodicidad expuesta anteriormente. Inclusión y seguimiento de las pacientes (12 meses),
- Monitorización del estudio
- Validación de los datos.
- Análisis semestral de los resultados
- Realización de informe final, envío a Autoridades y publicación de resultados.

11 PLAN DE DIFUSIÓN Y COMUNICACIÓN DE LOS RESULTADOS DEL ESTUDIO.

Los datos de todos los centros se analizarán juntos y se publicarán lo antes posible. Los investigadores individuales no podrán publicar datos sobre sus pacientes que sean directamente relevantes para preguntas planteadas por el estudio hasta que el se haya publicado el informe final del estudio.

Se establecerá una política de citaciones para del registro, así como para definir el orden de autoría de los diferentes centros que aporten pacientes a cada proyecto de investigación

12 REFERENCIAS.

1. Ministerio de Sanidad. Actualización nº 310. Enfermedad por el coronavirus (COVID-19) 11.02.2021
2. Hao SR et al. Liver Enzyme Elevation in Coronavirus Disease 2019: A Multicenter, Retrospective, Cross-Sectional Study. Am J Gastroenterol 2020;115:1075-1083.

3. Yip TC et al. Liver injury is independently associated with adverse clinical outcomes in patients with COVID-19. *Gut* July 8 2020; doi: 10.1136/gutjnl-2020-321726.
4. Bangash MN et al. SARS-CoV-2: Is the liver merely a bystander to severe disease? *J Hepatol* 2020;73:995-6.
5. Paizis G et al. Chronic liver injury in rats and humans upregulates the novel enzyme angiotensin converting enzyme 2. *Gut* 2005;54:1790-96.
6. Herath CH, et al. Upregulation of hepatic angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) and angiotensin-(1-7) levels in experimental biliary fibrosis. *J Hepatol* 2007;47:387-95.
7. Avarone M et al. High rates of 30-day mortality in patients with cirrhosis and COVID-19. *J Hepatol* 2020;73:1063-71.
8. EASL position paper on the use of COVID-19 vaccines in patients with chronic liver diseases, hepatobiliary cancer and liver transplant recipients)
9. Härmälä S, Parisinos CA, Shallcross L, et al. Effectiveness of influenza vaccines in adults with chronic liver disease: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2019;9:e031070. doi:10.1136/bmjopen-2019-031070