

# **BIOBADADERM: REGISTRO ESPAÑOL DE ACONTECIMIENTOS ADVERSOS DE TERAPIAS BIOLÓGICAS EN DERMATOLOGÍA.**

Fundación de la Academia Española de Dermatología y Venereología.  
En colaboración con la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y la Unidad de  
Investigación de la Fundación Española de Reumatología.

## **PROTOCOLO DEL ESTUDIO**

**Versión 7.1 (22/07/2011)**

Actualización para la inclusión de nuevos centros

## Índice

|   |  |    |
|---|--|----|
| 1.  | Objetivos .....  | 4  |
| 2.  | Metodología .....  | 5  |
| 2.1.  | Diseño .....   | 5  |
| 2.2.  | Pacientes .....  | 5  |
| 2.2.1.  | Centros participantes .....  | 5  |
| 2.2.2.  | Criterios de selección de pacientes .....  | 6  |
| 2.2.3.  | Criterios de selección de los pacientes que forman la cohorte interna de control. ....     | 6  |
| 2.2.4.  | Aspectos éticos.....   | 6  |
| 2.3.  | Variables y definiciones .....   | 7  |
| 3.3.1.  | Definiciones operativas .....  | 7  |
| 3.3.2.  | Variables principales .....  | 8  |
| Para el objetivo descriptivo .....  | 8  |    |
| Para el objetivo de estimación del riesgo de acontecimientos adversos concretos ..... | 8  |    |
| 3.3.3.  | Factores de confusión.....   | 9  |
| 3.3.4.  | Recogida de datos .....  | 9  |
| 3.3.5.  | Codificación en BIOBADADERM .....  | 10 |
| 4.  | Consideraciones estadísticas.....  | 10 |
| 4.1.  | Tamaño muestral: Poder del estudio. ....   | 10 |
| 5.  | Dificultades y limitaciones del estudio.....   | 11 |
| 6.  | Control de calidad .....   | 12 |
| 7.  | Informes Periódicos.....   | 12 |
| 8.  | Otros aspectos .....   | 14 |
| 8.1.  | Comunicación de sospechas de reacciones adversas al Sistema Español de Farmacovigilancia.. | 14 |
| 8.2.  | Promotores .....   | 14 |
| 8.3.  | Financiación .....   | 14 |
| 8.4.  | Responsables científicos de BIOBADADERM .....  | 14 |
| 8.5.  | Direcciones y teléfonos de interés .....   | 15 |
| 8.5.1.  | Fundación Academia Española de Dermatología y Venereología .....                           | 15 |
| 8.5.2.  | Fundación Española de Reumatología.....  | 15 |
| 8.5.3.  | Directorio de los Centros Autonómicos del Sistema Español de Farmacovigilancia.....        | 16 |
| 9.  | Apéndice I: Siglas empleadas. ....   | 17 |
| 10.   | Apéndice II: Compromiso del investigador .....   | 18 |
| 11.   | Apéndice III: Consentimiento informado .....   | 19 |
| 12.   | Apéndice IV: Criterios de inclusión al inicio de Biobadaderm (fase retrospectiva).....     | 25 |

## Fundamento del proyecto

La psoriasis es una enfermedad crónica que afecta entre el 1 y el 2% de la población. De estos, aproximadamente un 10% presentan formas graves. El tratamiento clásico de esta enfermedad consiste en tratamientos tópicos, fototerapia y tratamientos sistémicos. Los tratamientos tópicos son laboriosos, no siempre bien aceptados y, en el mejor de los casos, producen la desaparición temporal de las lesiones. La fototerapia y los tratamientos sistémicos son más eficaces, pero sus posibles efectos secundarios hacen que se reserven para las formas graves de psoriasis. Menos del 50% de los psoriásicos consideran su tratamiento muy satisfactorio.

En los últimos años ha aparecido un nuevo grupo de fármacos, denominado fármacos “biológicos” por obtenerse a partir de procesos de biotecnología. Se han autorizado varios grupos para su utilización en formas moderadas y graves de psoriasis: antagonistas del TNF (Infliximab, Etanercept y Adalimumab), antagonista de interleukina 12/23 (Ustekinumab) y se han aprobado y posteriormente retirado agentes dirigidos contra las células T (Efalizumab). Está pendiente la aprobación de otros fármacos biológicos con esta indicación. Estos medicamentos se utilizan también para enfermedades reumatológicas, gastrointestinales y hematológicas.

Las terapias biológicas tienen como objetivo regular el desequilibrio celular y molecular propio de la inflamación crónica. Se trata de anticuerpos monoclonales o proteínas de fusión dirigidas contra las moléculas o células implicadas en esa inflamación. Estas moléculas tienen vías de administración, mecanismos de acción y propiedades farmacocinéticas y farmacológicas diferentes, que hacen prever aspectos de seguridad específicos de cada uno de los fármacos. Por actuar sobre agentes fundamentales de los mecanismos de la inflamación cabe esperar que produzcan efectos secundarios complejos.

Los ensayos clínicos de esos fármacos han servido para valorar su eficacia, pero no son suficientes para definir con precisión su perfil de seguridad. Los motivos principales son tres. El primero es que los ensayos clínicos se realizan habitualmente en poblaciones seleccionadas, de las que se excluyen los grupos de pacientes con mayor comorbilidad o riesgo de toxicidad. El segundo motivo es que el tamaño de los ensayos clínicos sólo ofrece poder estadístico para detectar los efectos adversos más frecuentes. Se han descrito, a partir de los ensayos pre-comercialización, problemas leves de seguridad como reacciones alérgicas, en especial en los fármacos de administración intravenosa o cuyas moléculas contengan partes no humanizadas. También se han observado tasas altas de infecciones graves, aunque no se han confirmado en todos los ensayos porque no tienen poder estadístico para demostrar diferencias con placebo. Por último, los ensayos clínicos no permiten definir la toxicidad a largo plazo, pues sus periodos de seguimiento son cortos.

La situación actual es la de empleo creciente de fármacos biológicos y aparición progresiva de moléculas nuevas. Como los potenciales usuarios de estos fármacos son muy numerosos, la definición de su perfil de toxicidad en condiciones de uso real y en el menor tiempo posible es un importante objetivo de salud pública.

Los sistemas habituales de farmacovigilancia son la notificación espontánea y los estudios de fase IV realizados por los laboratorios. La notificación espontánea presenta problemas como la infranotificación, la ausencia de denominadores que permitan calcular tasas de incidencia, y la no notificación de acontecimientos adversos con latencias prolongadas o inesperados (por lo que no se relacionan con el fármaco). Los estudios de fase IV en marcha darán resultados a medio plazo, con dificultades para la comparación de tasas de incidencia y para cuantificar acontecimientos adversos infrecuentes.

La estrategia de farmacovigilancia más apropiada en este contexto es el establecimiento de registros de tratamiento. En España, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) y la Sociedad Española de Reumatología establecieron en el año 2000 el registro BIOBADASER, de fármacos biológicos utilizados en enfermedades reumatológicas. Este registro ha aportado información valiosa sobre la seguridad de estos fármacos. Por ejemplo, ha permitido cuantificar el riesgo de infección tuberculosa asociada a los fármacos biológicos e incluso, utilizando métodos de vigilancia epidemiológica, demostrar

la eficacia de las medidas de profilaxis frente a la tuberculosis.

Pero los resultados de seguridad de los fármacos biológicos en otras indicaciones, como las reumatológicas, no pueden transferirse de forma acrítica a los pacientes psoriásicos o dermatológicos. La comorbilidad de cada una de las patologías de base es frecuentemente diferente y cabe esperar que modifique el perfil de seguridad de los fármacos biológicos. En el caso de la psoriasis es conocida su asociación con el síndrome metabólico, lo que quizás haga más probable la patología cardiovascular. Otros ejemplos de problemas específicos son la posibilidad de agravamiento de la artritis psoriásica y la existencia de brotes de psoriasis asociados a algunos fármacos biológicos. Por todo ello, a requerimiento de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, y en colaboración con la Unidad de Investigación de la Fundación Española de Reumatología, la Fundación de la Academia Española de Dermatología y Venereología ha decidido iniciar un registro de tratamientos biológicos en psoriasis (BIOBADADERM). BIOBADADERM se iniciará en varios centros hospitalarios y se extenderá posteriormente. Para su puesta en marcha cuenta con el apoyo metodológico, la infraestructura y la experiencia de BIOBADASER y la Unidad de Investigación de la Fundación Española de Reumatología.

El registro de pacientes psoriásicos tratados con biológicos permitirá estimar la incidencia de patología acompañante en pacientes tratados con biológicos, pero para valorar si esta es comorbilidad de la psoriasis o bien es inducida por los fármacos biológicos, es necesario tener un grupo control. Para ello se seleccionará un grupo de pacientes psoriásicos de gravedad suficiente como para requerir medicación sistémica, pero en los que no se hayan empleado fármacos biológicos. De esta forma podrá responderse a una pregunta práctica: si los fármacos biológicos se asocian con mayor morbimortalidad que los sistémicos no biológicos.

A pesar de la extensión geográfica y temporal de nuestro registro (BIOBADADERM), su poder estadístico para detectar efectos adversos poco frecuentes es bajo (ver apartado 4.1). En Europa existen varios registros de fármacos biológicos para psoriasis (en Italia, Gran Bretaña, Suecia e Israel). Están surgiendo registros similares en Alemania, Francia, Portugal y Canadá. La Agencia Italiana del Medicamento ha lanzado una iniciativa de fusión de datos de los registros: la red PSONET. BIOBADADERM nace con la intención de que sus datos puedan agregarse al proyecto PSONET, buscando aumentar la eficiencia del estudio y el poder estadístico para detectar reacciones infrecuentes en el menor tiempo posible. Otro beneficio de esta iniciativa es el establecimiento de una red multidisciplinaria singular que puede permitir en el futuro otros estudios de vigilancia post-comercialización o incluso el desarrollo de ensayos clínicos pragmáticos para valorar diferentes estrategias terapéuticas.

## 1. Objetivos

Los objetivos del proyecto BIOBADADERM son:

1. Identificar acontecimientos adversos relevantes que aparezcan durante el tratamiento de enfermedades dermatológicas (fundamentalmente psoriasis) con terapias biológicas, y estimar su frecuencia de aparición.
2. Identificar efectos adversos inesperados, en particular aquellos que pueden ocurrir tras periodos largos de exposición.
3. Identificar acontecimientos adversos relevantes que aparezcan tras la suspensión del tratamiento.
4. Estimar el riesgo relativo de aparición de acontecimientos adversos con terapias biológicas en pacientes con psoriasis frente a pacientes psoriásicos expuestos a otros tratamientos sistémicos (no biológicos).
5. Identificar factores de riesgo de padecer reacciones adversas con estos tratamientos.

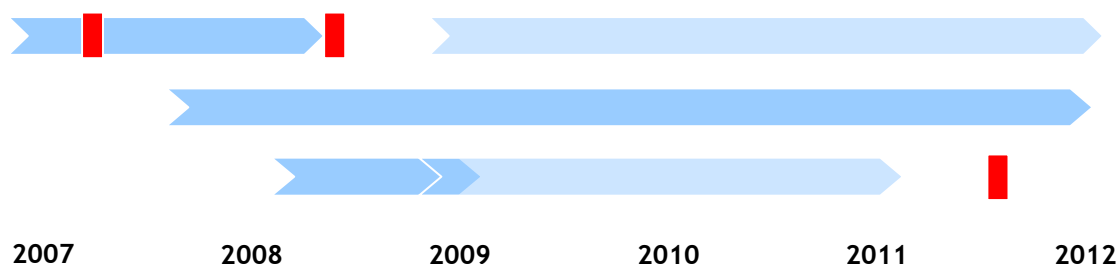
## 2. Metodología

### 2.1. Diseño

Se trata de un registro de tratamiento, con las características propias de los mismos: los pacientes se incluyen a medida que comienzan con el tratamiento diana –en este caso, con cualquier terapia biológica– y permanecen en él mientras dure la exposición al mismo. Dado que no sabemos si la exposición puntual a biológicos tiene efectos a largo plazo, consideramos que los pacientes están expuestos de forma indefinida, al menos para acontecimientos adversos concretos como cáncer o infecciones lentas, de modo que el paciente incluido es seguido de forma indefinida aún después de haber suspendido toda terapia biológica.

Los pacientes que entren en el registro serán evaluados anualmente. Además se introducirán las modificaciones a medida que se produzcan cambios en el tratamiento o acontecimientos adversos (Ver Figura 1). Cada 6 meses para fármacos recientemente comercializados y cada año para todas las terapias biológicas, se realizará una monitorización in situ que obligará a modificar los datos en la base de datos o introducir nuevos como si de una visita de estudio se tratase.

**Figura 1.** Estructura del seguimiento de los pacientes incluidos en el registro



Cada barra en azul representa la exposición (fecha de inicio a fecha de fin) a un tratamiento biológico. Los distintos tonos indican distintos agentes. Las barras rojas verticales indican acontecimientos adversos. Los pacientes entran cuando reciben el primer tratamiento y son seguidos indefinidamente aún después de haber cesado el tratamiento biológico, recogándose acontecimientos adversos que tengan lugar después de la finalización.

Los datos del registro permitirán varios tipos de análisis, según el objetivo, pero el principal será el propio de un estudio de cohortes. Se establecerá un control interno de pacientes psoriásicos graves, que inician un tratamiento sistémico no biológico, y que no han recibido fármacos biológicos. Estos serán seguidos de la misma forma que los pacientes que reciben biológicos. En caso de requerir tratamiento con fármacos biológicos pasarían a formar parte de la cohorte de expuestos.

Inicialmente se plantea un periodo de actividad de BIOBADADERM de cinco años, siendo prorrogable.

## 2.2. Pacientes

### 2.2.1. Centros participantes

Los centros participantes en BIOBADADERM son:

- Hospital Universitario de Gran Canaria Dr Negrín. Las Palmas
- Hospital Universitari German Trias y Pujol. Badalona, Barcelona.
- Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.
- Hospital Universitario de la Princesa. Madrid.
- Hospital General Universitario de Valencia. Valencia.
- Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba
- Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria. Málaga
- Hospital Clinic. Barcelona

- Hospital Infanta Leonor. Madrid
- Hospital General Universitario de Alicante. Alicante
- Fundación Hospital Alcorcón. Alcorcón, Madrid.
- Hospital del Mar. IMAS. Barcelona.

Y se plantea la próxima inclusión de:

- Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla
- Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

Podrían añadirse otros centros en las mismas condiciones para asegurar una buena representatividad geográfica del registro.

### 2.2.2. Criterios de selección de pacientes

De forma prospectiva se incluirán todos los pacientes que:

1. inicien tratamiento con una terapia biológica con la indicación de psoriasis en los centros participantes a partir de la fecha de inicio del registro.
2. autoricen la recogida prospectiva de datos según fórmula indicada en consentimiento informado.

En caso de que los pacientes hayan recibido previamente tratamiento con fármacos biológicos, esta exposición debe recogerse siempre en la aplicación, para poder distinguir a la hora del análisis los pacientes que suponen una cohorte de inicio, de los que no lo son.

Se considerará criterios de exclusión la intención de mudarse en los tres meses siguientes a un área distinta, no cubierta por el registro.

### 2.2.3. Criterios de selección de los pacientes que forman la cohorte interna de control.

En ausencia de un marco muestral adecuado, la selección tendrá que hacerse de forma sistemática. Cuando se incluya en el registro un paciente psoriásico que inicie tratamiento con fármacos biológicos incluiremos de forma prospectiva en el registro al siguiente paciente psoriásico que inicie otra medicación sistémica y no haya recibido nunca fármacos biológicos.

El resto de los criterios de inclusión y exclusión serán similares.

### 11.2.4. Aspectos éticos

El estudio es observacional, y en ningún caso influirá sobre el tratamiento a administrar al paciente.

Previa información de los objetivos y procedimientos del estudio, así como su consentimiento firmado, se solicitarán a los pacientes datos identificativos (nombre y apellidos) y de contacto (dos teléfonos y el nombre y teléfono de otra persona de contacto (preferentemente un familiar). Se solicitará además autorización para que el personal del registro se comunique anualmente con ellos, o en su defecto con la persona de contacto. Estos datos no se incluirán en la base de datos *on line* y únicamente serán utilizados con el fin de asegurar un seguimiento adecuado. Se recogerán directamente en el consentimiento informado y se garantizarán los procedimientos de salvaguarda de la identidad habituales para archivos en papel.

La información que se recoja en este registro se anonimizará para las personas que realicen los análisis de los datos, o que escriban informes o artículos científicos relacionados con datos clínicos de BIOBADADERM. La anonimización será reversible a través de un código de 6 dígitos. El listado de nombres y códigos

quedará en poder del médico que trata a los pacientes concretos y será tratado de forma confidencial (archivo electrónico protegido con contraseña o guardado en cajón con llave si es formato papel). El promotor tendrá acceso a los datos personales para poder realizar el seguimiento del estado vital a través de contactos telefónicos anuales, para los cuales se solicita autorización al paciente de forma explícita. El promotor guardará en archivos separados los datos de contacto de los pacientes y los clínicos, protegiendo los archivos con contraseña.

La base de datos del registro será propiedad de la Fundación de la Academia Española de Dermatología y Venereología, que podrá ceder el permiso de manejo y análisis de los datos a la Unidad de Investigación de la Fundación Española de Reumatología. Monitores de la Fundación Española de Reumatología, o contratados por ella, tendrán acceso a los datos para comprobar que la información que se introduce en la base de datos es fidedigna y se corresponde con los datos de la historia clínica. En el futuro y con objeto de confirmar o revocar hipótesis de toxicidad, los datos anonimizados de BIOBADADERM que sean necesarios para dicho objetivo podrían fusionarse con los de otros registros europeos pertenecientes al proyecto PSONET, lo que permitiría el análisis conjunto y mayor poder estadístico para la confirmación de la hipótesis concreta.

El documento de consentimiento informado incluye información completa referente al objetivo del estudio, beneficios y riesgo de la participación, así como información sobre el uso de los datos que se recojan y quienes tendrán acceso a los mismos (ver apéndice III).

Se solicitará al CEIC del Hospital 12 de octubre, de Madrid, la revisión ética del protocolo, así como la supervisión ética del seguimiento. El registro BIOBADASER, incluidos protocolo y materiales en sus versiones de octubre de 2006, en el que se basa el presente registro, tiene la aprobación del CEIC del Hospital Ramón y Cajal de Madrid (acta nº 179). El estudio PSONET fue aprobado por el comité de ética de Ospedali Riuniti di Bergamo (Italia).

## 2.3. Variables y definiciones

### 3.3.1. Definiciones operativas

**Acontecimiento adverso:** Un acontecimiento adverso a efectos de este registro es todo suceso desfavorable que, independientemente de los fármacos y dosis recibidas:

1.- Se corresponda con la definición legal de acontecimiento adverso grave (Real Decreto 1344/2007 de Farmacovigilancia. Directiva UE 2001-83):

- Produzca la muerte
- Ponga en peligro la vida (de forma real, no hipotética)
- Precise de ingreso hospitalario o lo prolongue
- Produzca una discapacidad persistente o importante
- Produzca malformaciones congénitas

2.- También se considerarán acontecimientos adversos a registrar:

- Acontecimientos médicos importantes que no pongan en peligro inmediato la vida ni produzcan la muerte pero que comprometan al paciente o requieran intervención para prevenir alguno de los resultados enumerados en la definición anterior. Como define la legislación, en este caso podrán considerarse graves a juicio del investigador.
- Acontecimientos que, aunque no se consideren graves, requieran suspensión del tratamiento o atención médica no programada, incluidos cambios en la enfermedad (empeoramiento o cambios en el tipo de psoriasis)

NOTA: Es importante señalar que deben registrarse todos los acontecimientos incluidos en esta definición, independientemente de que se consideren o no relacionados con el tratamiento.

**Terapia biológica:** aquella que utiliza fármacos derivados de manipulación biotecnológica, ya se trate de

anticuerpos monoclonales o de moléculas sintetizadas con el fin de competir con moléculas presentes en organismos vivos. En el momento actual, cumplirían con esta definición en las enfermedades dermatológicas adalimumab, etanercept, infliximab y ustekinumab.

**Terapia sistémica no biológica:** Hace referencia a otros fármacos sistémicos (administrados por vía enteral o parenteral) utilizados para el tratamiento de la psoriasis. Los incluidos en este estudio son: metotrexato, ciclosporina y acitretino. No se incluye en esta definición la fototerapia. (Ver apéndice IV referente a la cohorte de control obtenida retrospectivamente, que supone un porcentaje muy pequeño de Biobadaderm)

### 3.3.2. Variables principales

#### *Para el objetivo descriptivo*

La variable principal de este objetivo es el acontecimiento adverso, que el médico registra de dos formas, como un campo de texto en el que escribe el diagnóstico, y mediante la selección de un término de la nomenclatura del MedDRA (*Medical Dictionary for Drug Regulatory Activities*).

Posteriormente se crearán a partir de estas:

- Una variable binaria (si/no), que identifique la existencia de acontecimientos adversos en general.
- Variables categóricas de acontecimientos por órganos o sistemas, basadas en el SOC (*superior order classification*) de MedDRA, relacionado con el término elegido.

Se recogerá la siguiente información de todos los pacientes que hayan presentado un acontecimiento adverso:

- Fecha de aparición del acontecimiento adverso
- Tratamientos concomitantes que estaba recibiendo el paciente en el momento de aparición del efecto adverso.
- Gravedad del acontecimiento. Las distintas categorías de esta variable ordinal, definida anteriormente (apartado 3.3.1), son:
  - No Grave
  - Grave: no mortal
  - Grave: mortal
- Desenlace del acontecimiento, se clasificarán en:
  - Desconocido
  - Recuperado sin secuelas
  - Recuperado con secuelas
  - Todavía no recuperado
  - Muerte por causa del AA
  - Muerte. El fármaco puede haber contribuido
  - Muerte. No relacionada con el fármaco

#### *Para el objetivo de estimación del riesgo de acontecimientos adversos concretos*

La variable principal es la frecuencia de acontecimientos adversos. Como es esperable que la comorbilidad y gravedad sea muy distinta entre los pacientes tratados con biológicos por psoriasis y por otras indicaciones, esta parte del análisis se restringirá a los pacientes psoriásicos. Se compararán las tasas de incidencia de acontecimientos adversos entre los pacientes que reciben tratamiento con fármacos biológicos y los de la cohorte de control. Se comparará la morbilidad (total, por sistemas o aparatos y específicos), así como la mortalidad estandarizada.

Para ciertos datos, como mortalidad o incidencia de tumores, pueden realizarse comparaciones (que deben valorarse de forma crítica) con datos rutinarios externos, como los datos de mortalidad del Instituto



Nacional de Estadística o los datos de incidencia de tumores de la Organización Mundial de la Salud (*Cancer Incidence in Five Continents*).

### 3.3.3. Factores de confusión

Para poder confirmar la presencia de asociación entre un acontecimiento adverso y el tratamiento con medicamentos biológicos, es necesario comparar la frecuencia de aparición de dicho acontecimiento adverso en expuestos y no expuestos al tratamiento. Esta comparación se realizará frente a la cohorte interna de psoriásicos que reciben otros tratamientos sistémicos. Existen factores dependientes del paciente y de la enfermedad que, en muchas ocasiones, pueden explicar por sí mismos la aparición de un acontecimiento adverso y que por lo tanto pueden actuar como potenciales factores de confusión. Entre los factores que frecuentemente se encuentran asociados con acontecimientos adversos están la edad, patologías subyacentes y tratamientos concomitantes o previos. Esta información se incluirá en BIOBADADERM, de forma que pueda controlarse su efecto por métodos de restricción, estratificación o análisis multivariante. Todas las pruebas de hipótesis tendrán en cuenta estos factores de confusión.

### 3.3.4. Recogida de datos

No se establecerán momentos protocolizados de recogida de datos, sino que los casos se registrarán en el momento en el que ocurran los eventos o los cambios en el tratamiento biológico. No obstante, para evitar el infraregistro, inicialmente se llamará a los pacientes a los 6 meses de iniciado el registro para conocer su estado vital y registrar posibles hospitalizaciones. Posteriormente el contacto será anual.

Los datos se recogerán en una aplicación *on line* diseñada *ad hoc*, modificación de BIOBADASER que lleva empleándose con éxito 5 años. Estos datos podrán ser monitorizados por una persona responsable contratada y entrenada para ello, y además se volcarán a una base de datos relacional que permitirá obtener consultas para el análisis.

En la aplicación, a la que se accede por contraseña individualizada, se recogerán sistemáticamente los siguientes datos:

- Datos identificativos del centro, y del servicio o unidad (incluido responsable de las comunicaciones con BIOBADADERM)
- De los pacientes:
  - Sexo
  - Fecha de nacimiento
  - Diagnóstico, y fecha del mismo.
  - Comorbilidad y fechas de diagnóstico
- Datos del tratamiento:
  - Fármacos: Se refiere a tratamientos biológicos, tantos como el paciente llegue a utilizar durante el seguimiento. De estos se recogerá:
    - Fechas de inicio y fin
    - Gravedad de la enfermedad al inicio del tratamiento
    - Causa de interrupción
  - Tratamientos concomitantes
  - Antecedentes de tuberculosis
- Datos sobre acontecimientos adversos:
  - Tipo, según descripción MedDRA
  - Gravedad
  - Desenlace
  - Causalidad
  - Datos específicos en caso de infecciones, incluida si existió bacteriemia

La base de datos utilizará las medidas de protección marcadas por la legislación vigente adaptada a este

tipo de estudios. Se realizarán dos copias de seguridad semanales que se guardarán en ubicaciones distintas.

### 3.3.5. Codificación en BIOBADADERM

Cada paciente tiene asignado un código único autonumérico que no debe ser cambiado aunque el paciente cambie de centro. El médico responsable de un paciente deberá comunicar, si tuviera lugar, el cambio de centro lo antes posible, tanto al nuevo responsable en el centro al que acude el paciente, como a la Unidad de Investigación de la Fundación Española de Reumatología, para evitar que su código varíe con la nueva situación asistencial.

En caso de que durante el seguimiento el paciente reciba fármacos biológicos con otras indicaciones, el responsable del seguimiento del paciente debe ponerse en contacto con el médico prescriptor para asegurarse de que el paciente no sea incluido simultáneamente en BIOBADADERM y BIOBADASER, así como para recoger los datos de ese tratamiento.

## 4. Consideraciones estadísticas

Pueden distinguirse dos aspectos del proyecto: a) descriptivo y b) estudio de la asociación de acontecimientos adversos al tratamiento.

Los aspectos descriptivos del estudio BIOBADADERM se realizarán según lo dispuesto en apartados anteriores. Los datos recogidos se compilarán en índices (media  $\pm$  desviación estándar, frecuencias, medianas), y en curvas de supervivencia, en las que la variable censora es la interrupción del tratamiento o el acontecimiento adverso, dependiendo del objetivo. Los resultados se comunicarán en frecuencias absolutas y relativas y en densidad de incidencia (años-persona).

Para hallar el riesgo relativo de acontecimientos adversos específicos, se comparará su frecuencia de aparición entre las dos cohortes, con y sin biológicos y, si es posible, entre grupos de biológicos con igual mecanismo de acción y entre fármacos individuales. Los riesgos relativos se expresarán, con un intervalo de confianza del 95%. Se calculará el poder estadístico del estudio cuando se den estimaciones de tasas de acontecimiento adverso específicos.

Determinados acontecimientos adversos pueden ocurrir en pacientes que han tenido más de un agente biológico. La asignación a un fármaco u otro depende del tipo de AA. De esta manera un AA de desarrollo rápido, como una reacción infusional, se asignaría claramente al fármaco que en ese momento recibiera el paciente, mientras que un AA de desarrollo lento, como una neoplasia se asignaría a todas las terapias inmunosupresoras previas. En cuanto a la forma de analizar los periodos en los que hay exposición a más de un biológico, se asignará un nuevo periodo de exposición denominado “exposición combinada” y el AA se asignará al tratamiento combinado.

### 4.1. Tamaño muestral: Poder del estudio.

Hemos estimado comenzar el registro en 9 centros. En los primeros meses el número de pacientes incluidos será elevado porque podrán recuperarse retrospectivamente, lo que cuantificamos en un número inicial de 400 pacientes con una media de 0.8 años de seguimiento (320 años-persona). Posteriormente, esperamos una media de 2 inclusiones mensuales de pacientes que inician tratamiento con biológicos en cada servicio participante, y un crecimiento anual del ritmo de inclusión en el registro del 10%. Con estas premisas se obtendría un seguimiento de 5704 años-persona en cada grupo (biológicos y sistémicos) al final del 5º año.

La siguiente tabla nos muestra las tasas de incidencia necesarias en el grupo control (pacientes psoriásicos que reciben tratamiento sistémico no biológico), para que podamos detectar cocientes de tasas (*rate ratio*, RR) predeterminados de un efecto adverso, con un poder estadístico del 80% y pruebas de

significación bilaterales con  $p < 0,05^1$ , siendo los grupos a comparar de igual tamaño.

| Cociente de tasas de incidencia que se pretende detectar | Número de efectos adversos necesario en el grupo control | Tasa de incidencia mínima en el grupo control (casos/1.000 años-persona) para que sea posible detectarlo en 5.704 años-persona |
|--|--|--|
| 1,6  | 56,6   | 9,9  |
| 1,8  | 34,3   | 6,0  |
| 2,0  | 23,5   | 4,1  |
| 2,5  | 12,2   | 2,1  |
| 3,0  | 7,8  | 1,4  |
| 5,0  | 2,9  | 0,5  |
| 10,0   | 1,1  | 0,2  |

Los resultados preliminares (con intervalos de confianza muy amplios) del registro italiano de tratamientos sistémicos en psoriasis (PSOCARE) han encontrado en el primer año RR próximos a 3 para las infecciones (con una tasa de incidencia en los controles aproximada de 6 casos por 1.000 años-persona), próximos a 2 para efectos adversos cardiovasculares (con una tasa de incidencia en los controles aproximada de 4 casos por 1.000 años-persona) y cercanos a 1 para neoplasias (con seguimientos muy cortos y con una tasa de incidencia en los controles aproximada de 6 casos por 1.000 años-persona).

Los resultados de EMECAR (cohorte de control de BIOBADASER, constituida por pacientes con Artritis reumatoide no tratados con fármacos biológicos) presentan las siguientes tasas de incidencia (por 1.000 años-persona): infecciones 28, insuficiencia cardíaca 12, tumores 10 y cardiopatía isquémica 9.

De ser similares las tasas de incidencia de morbilidad entre las cohortes EMECAR y el grupo control de BIOBADADERM, nuestro registro tendría un poder estadístico del 80% para detectar RR próximos a 1,5 en las condiciones antes citadas y al final del quinto año.

Si la cohorte de control de BIOBADADERM, como parece previsible, tiene una morbilidad menor y próxima a la del control del grupo PSOCARE, el poder disminuye y sólo podríamos detectar en esas condiciones RR próximos a 2.

## 5. Dificultades y limitaciones del estudio

Se enumeran junto con las medidas tomadas para intentar solventarlas

**Seguimiento.** Los siguientes factores contribuirán a minimizar las pérdidas de seguimiento: el seguimiento se realiza en el entorno en el que el paciente recibe tratamiento para su enfermedad crónica, se tomarán datos de contacto del paciente y otra persona de contacto y se realizará una llamada anual de seguimiento.

Cabe esperar un factor que contribuya a una pérdida de seguimiento diferencial: La cohorte de fármacos sistémicos irá perdiendo sujetos a lo largo del tiempo, a medida que se vayan exponiendo a los fármacos biológicos. Es posible que la exposición a biológicos se relacione con una mayor gravedad o morbilidad y por lo tanto se produzca un sesgo. Este sesgo es similar al que se encontrará al inicio del seguimiento, pues es de esperar que los pacientes tratados con biológicos tengan una mayor gravedad. Se corregirá ajustando por el *propensity score*.

**Sesgo de información.** Es posible que, en algunos casos, el seguimiento en el servicio hospitalario se vea influido por conocer el grupo al que pertenece el paciente (biológicos o control). Para intentar minimizar este sesgo, las llamadas de seguimiento (para obtener datos sobre estado vital y hospitalizaciones) se realizarán a ciegas sobre el grupo al que pertenece el paciente. Se intentará utilizar definiciones estándar

<sup>1</sup> Calculado a partir de las tablas de Smith G y Morrow RH eds. Field trials of health interventions in developing countries: a toolbox. WHO. Oxford University Press 1996.

y mediciones objetivas de los efectos adversos. La dirección de este sesgo, de existir, sería favorable a los objetivos de la farmacovigilancia (detección de reacciones adversas).

**Confusión.** Las variables de confusión más probables (edad, comorbilidad, tratamientos simultáneos y dosis acumuladas de tratamientos previos incluyendo fototerapia) se recogerán en los datos del registro. Su efecto podrá controlarse por métodos de estratificación o análisis multivariante.

**Heterogeneidad de la exposición.** Inicialmente estamos considerando en un único grupo todos los agentes biológicos y todos los sistémicos. Es previsible que sus perfiles de toxicidad difieran entre los distintos fármacos. Por otra parte es probable que muchos pacientes reciban varios de los fármacos de cada grupo. Para poder valorar esta maraña de posibles agentes etiológicos será necesario dividir la muestra, bien realmente o mediante técnicas estadísticas como el análisis multivariante. Para que estos análisis den resultados satisfactorios, en el contexto de reacciones adversas poco frecuentes, debe partirse de una muestra muy grande. Estas preguntas probablemente sólo puedan responderse mediante la red PSONET, o uniendo datos de BIOBADASER y BIOBADADERM para fármacos de uso común en dermatología y reumatología.

**Dificultad para detectar efectos adversos poco frecuentes pero graves:** estos efectos adversos podrán detectarse a través de PSONET (se estima que recogerá en 5 años datos de 150.000 años-persona tratadas con biológicos).

**Colisión de los registros.** Si algún paciente se incluyese de forma paralela en los registros BIOBADADERM y BIOBADASER y presentase algún efecto adverso infrecuente, este quedaría registrado dos veces, e induciría un error importante en caso de agregarse los datos de ambos. Por ello, antes de incluir un paciente en cualquiera de los dos registros debe confirmarse el que no se haya incluido en el otro: a través de la información del paciente y en caso de duda poniéndose en contacto con su reumatólogo / dermatólogo. Probablemente esto sólo ocurra en pacientes con artritis psoriásica en los centros en los que esté activo BIOBADADERM. Una posible solución sería no incluir los centros de BIOBADASER en los que esté activo BIOBADADERM si hay sospecha de falta de comunicación entre servicios o se desconoce la existencia de duplicados.

## 6. Control de calidad

La inclusión de pacientes, las modificaciones del tratamiento y los acontecimientos adversos, podrán ser comunicadas en cualquier momento. Además, una vez al año —o eventualmente cada seis meses, en el caso de fármacos recién aprobados—, se realizarán los siguientes controles para la validación de los datos:

- Monitorización *on-line* por un monitor con experiencia en farmacovigilancia. Esta se realizará diariamente para detectar anomalías en los datos introducidos y cotejarlas con los médicos que los introducen en la aplicación.
- Monitorización *in situ*. El monitor del estudio se desplazará anualmente a cada centro y comprobará, con las historias médicas de los pacientes, que los datos recogidos corresponden a los que aparecen en la historia del paciente. Se monitorizará el mismo número de pacientes tratados con sistémicos y biológicos, elegidos al azar, con el fin de verificar que los acontecimientos adversos se recogen de igual manera en ambos grupos.
- Llamadas telefónicas a los pacientes. Telefonistas entrenados preguntarán sobre el estado vital y sobre posibles ingresos hospitalarios durante el año previo.

La aplicación contiene filtros que limitan la entrada de datos poco fiables (comprobaciones de rango y consistencia lógica).

## 7. Informes Periódicos

Se producirá un informe anual con la siguiente información agregada:

- Número de centros participantes.

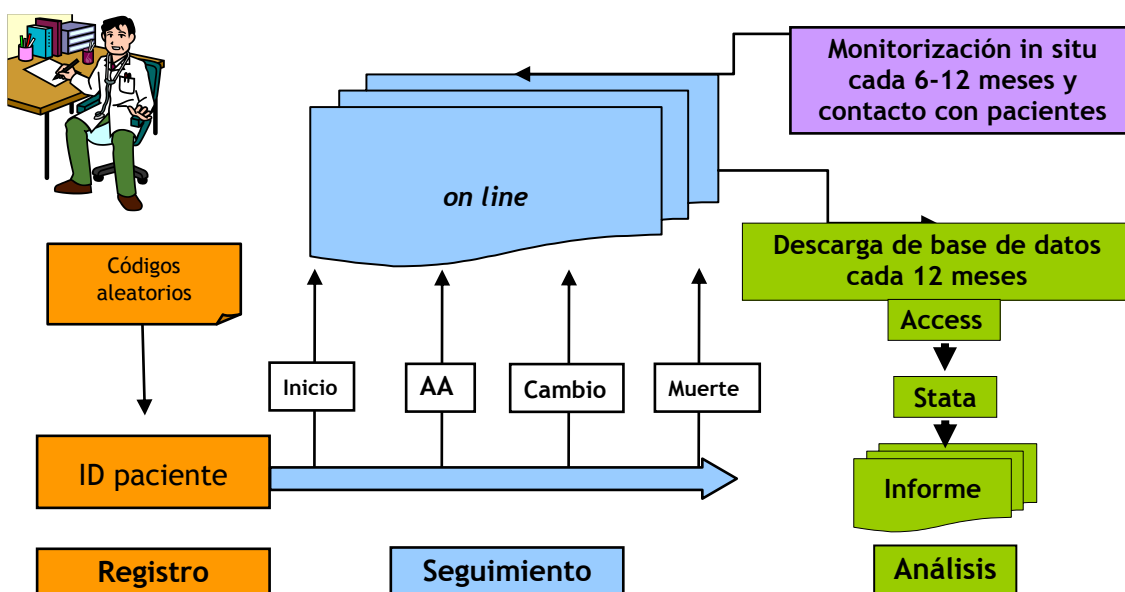
- Número de pacientes en tratamiento que han sido incluidos y descripción:
  - Sexo
  - edad al inicio del tratamiento
  - diagnósticos
  - duración de la enfermedad al inicio del tratamiento
  - tratamientos biológicos recibidos
- Información sobre las interrupciones del tratamiento:
  - Frecuencia absoluta y relativa de interrupciones
  - Curva de supervivencia hasta la interrupción.
  - Frecuencia absoluta y relativa de interrupciones por ineficacia
  - Frecuencia absoluta y relativa de interrupciones por acontecimientos adversos.
  - Frecuencia absoluta y relativa de interrupciones por otros motivos.
- Información sobre los acontecimientos adversos:
  - Frecuencia absoluta y relativa de los acontecimientos adversos durante el tratamiento:
    - En total
    - Por aparatos y sistemas
    - Específicos
  - Frecuencia absoluta y relativa de los acontecimientos adversos tras la suspensión del tratamiento.

Estos informes se remitirán a la AEMPS y a los laboratorios farmacéuticos colaboradores. Además se colgarán en la *web* del proyecto y se publicarán de forma periódica en Actas Dermo-Sifiliográficas. Podrán utilizarse otras vías de comunicación más rápidas si se considera necesario.

Con independencia de los informes programados se realizarán los informes que la AEMPS o la Fundación de la AEDV estimen necesario en cada momento, por ejemplo en caso de producirse una señal a través del Sistema Español de Farmacovigilancia. Además el Sistema Español de Farmacovigilancia tendrá acceso permanente a la información agregada.

La Figura 4 recoge la dinámica del proceso de BIOBADADERM.

Figura 4. Diagrama de flujo del proceso de información en BIOBADADERM.



A cada paciente que ingresa en el registro se le asigna un código aleatorio que le identificará a lo largo de todo el seguimiento. Durante el seguimiento se recogen los cambios del tratamiento biológico (fin y nuevos) y los acontecimientos adversos, incluido

muerte.

## 8. Otros aspectos

### 8.1. Comunicación de sospechas de reacciones adversas al Sistema Español de Farmacovigilancia

La comunicación de un acontecimiento adverso grave a BIOBADADERM no exime de la obligación de comunicar dicho acontecimiento adverso cuando el médico sospeche una relación de causalidad (sospecha de reacción adversa) al Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente (Ver listado de centros en apartado 8.5 de este protocolo).

Para facilitar la notificación, se arbitrará con el Sistema Español de Farmacovigilancia un mecanismo para que todos los acontecimientos que el médico considere relacionados con el tratamiento, sean notificados directamente al Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad Autónoma, a través de la propia página web de recogida de datos.

### 8.2. Promotores

BIOBADADERM es un estudio promovido por la Fundación de la Academia Española de Dermatología y Venereología, a requerimiento de Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, que actúa como supervisora del mismo. Se contratarán los servicios de la Unidad de Investigación de la Fundación Española de Reumatología para el desarrollo y mantenimiento del registro, por su experiencia previa en BIOBADASER.

Inicialmente el estudio fue promovido por el Grupo de Psoriasis de la AEDV, pero tras la creación de la Fundación AEDV, esta ha asumido la función de promotora de los estudios de la AEDV.

### 8.3. Financiación

El registro será sostenido económicamente por la FAEDV y la AEMPS.

Es probable que en un futuro contribuyan los laboratorios farmacéuticos con moléculas de este tipo en el mercado. En cualquier caso, los laboratorios que contribuyan lo harán en una misma cantidad y que no sobrepase al doble de la aportada por la FAEDV o la AEMPS. En los contratos de colaboración a firmar con la FAEDV se especificará la independencia del registro para el análisis y la difusión de los datos y resultados.

### 8.4. Responsables científicos de BIOBADADERM

#### Investigador Principal:

- Francisco Vana clocha Sebastián. Servicio de Dermatología. Hospital 12 de Octubre. Madrid

#### Coordinador del estudio:

- Ignacio García Doval. Servicio de Dermatología. Complejo Hospitalario de Pontevedra. Pontevedra

#### Comité científico:

- Gregorio Carretero Hernández. Hospital Universitario de Gran Canaria Dr Negrín. Las Palmas.
- Francisco Vana clocha Sebastián. Servicio de Dermatología. Hospital 12 de Octubre. Madrid
- Carlos Ferrándiz Forraster. Hospital Universitario Germán Trias y Pujol. Barcelona
- Esteban Daudén Tello. Hospital Universitario de la Princesa. Madrid
- Un representante de la AEMyPS.

#### Monitor:

- Ángel Guillén, Unidad de Investigación, Fundación Española de Reumatología.

Programador informático:

- Juan Barrio, Fundación Española de Reumatología.

Estadístico:

- Miguel Ángel Descalzo, Unidad de Investigación, Fundación Española de Reumatología.

## **8.5. Direcciones y teléfonos de interés**

### **8.5.1. Fundación Academia Española de Dermatología y Venereología**

FAEDV  
Calle Ferraz 100, 1º izda  
28008 Madrid  
Teléfono: 91.544.62.84  
Fax: 91.549.41.45

Personas de contacto: para aspectos de gestión: Mercedes Sierra ([gerencia@aedv.es](mailto:gerencia@aedv.es)), para aspectos científicos: Ignacio Garcia Doval ([Ignacio.garcia.doval@aedv.es](mailto:Ignacio.garcia.doval@aedv.es))

### **8.5.2. Fundación Española de Reumatología**

C/ Marqués del Duero 5, 1ºA  
28001 MADRID  
Teléfono: 91.576.77.99  
Fax: 91.578.1133

Persona de contacto: Ángel Guillén (Correo electrónico: [angel.guillen@ser.es](mailto:angel.guillen@ser.es))

**8.5.3. Directorio de los Centros Autonómicos del Sistema Español de Farmacovigilancia.**

|  |   |
|--|---|
| <b>Andalucía:</b><br>Telf: 955013176<br>Fax: 955013176<br>E-mail: <a href="mailto:caf.v.hvr.sspa@juntadeandalucia.es">caf.v.hvr.sspa@juntadeandalucia.es</a>   | <b>Aragón:</b><br>Telf: 976761694/96<br>Fax: 976761695<br>E-mail: <a href="mailto:fvigilan@posta.unizar.es">fvigilan@posta.unizar.es</a><br>Internet: <a href="http://wzar.unizar.es/cfva">http://wzar.unizar.es/cfva</a>   |
| <b>Asturias:</b><br>Telf: 985105000/3548<br>Fax: 985103551<br>E-mail: <a href="mailto:farmastur@uniovi.es">farmastur@uniovi.es</a>   | <b>Canarias:</b><br>Telf: 922319341/43<br>Fax: 922315995<br>E-mail: <a href="mailto:centrofv@ull.es">centrofv@ull.es</a><br>Internet: <a href="http://www.fitec.ull.es">http://www.fitec.ull.es</a>   |
| <b>Cantabria:</b><br>Telf: 942354172<br>Fax: 942323586<br>E-mail: <a href="mailto:farmacovigilancia@fmdv.org">farmacovigilancia@fmdv.org</a>   | <b>Extremadura:</b><br>Telf: 924004362/4360<br>Fax: 924004946/47<br>E-mail: <a href="mailto:julianmauro.ramos@juntaextremadura.net">julianmauro.ramos@juntaextremadura.net</a>  |
| <b>Castilla-La Mancha:</b><br>Telf: 925267211/176<br>Fax: 925267158<br>E-mail: <a href="mailto:ve@jccm.es">ve@jccm.es</a>  | <b>Galicia:</b><br>Telf: 981542844/1893<br>Fax: 981541804<br>E-mail: <a href="mailto:farmacovixilancia@sergas.es">farmacovixilancia@sergas.es</a>   |
| <b>Castilla y León:</b><br>Telf: 983263021<br>Fax: 983263022<br>E-mail: <a href="mailto:farmacovigilancia@ife.uva.es">farmacovigilancia@ife.uva.es</a><br>Internet: <a href="http://www.ife.uva.es">http://www.ife.uva.es</a>  | <b>Islas Baleares:</b><br>Telf: 971176968<br>Fax: 971176966<br>E-mail: <a href="mailto:fvigilan@dgfarmacia.caib.es">fvigilan@dgfarmacia.caib.es</a>   |
| <b>Cataluña:</b><br>Telf: 934283029/176<br>Fax: 934894109<br>E-mail: <a href="mailto:xp@icf.uab.es">xp@icf.uab.es</a><br>Internet: <a href="http://www.icf.uab.es">http://www.icf.uab.es</a>   | <b>La Rioja:</b><br>Telf: 941291856/1300<br>Fax: 941291861<br>E-mail: <a href="mailto:farmacovigilancia@larioja.org">farmacovigilancia@larioja.org</a>  |
| <b>Comunidad de Madrid:</b><br>Telf: 914269226/31/17<br>Fax: 914269218<br>E-mail: <a href="mailto:cfv.cm@comadrid.es">cfv.cm@comadrid.es</a>   | <b>País Vasco:</b><br>Telf: 944007070<br>Fax: 944007103<br>E-mail: <a href="mailto:gafarmcv@hgda.osakidetza.net">gafarmcv@hgda.osakidetza.net</a>   |
| <b>Comunidad Foral de Navarra:</b><br>Telf: 948422584<br>Fax: 948171511<br>E-mail: <a href="mailto:farmacovigilancia.hnavarra@cfnavarra.es">farmacovigilancia.hnavarra@cfnavarra.es</a><br>Internet: <a href="http://www.cfnavarra.es/bif">http://www.cfnavarra.es/bif</a> | <b>Región de Murcia:</b><br>Telf: 968366644/45<br>Fax: 968365940<br>E-mail: <a href="mailto:isabel.lorente@carm.es">isabel.lorente@carm.es</a>  |
| <b>Comunidad Valenciana:</b><br>Telf: 963868065/205<br>Fax: 963868013<br>E-mail: <a href="mailto:horga_jos@gva.es">horga_jos@gva.es</a><br>Internet: <a href="http://www.gva.es">http://www.gva.es</a>   | <b>Centro Coordinador del SEFV de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios:</b><br>Telf: 915967711<br>Fax: 915967891<br>E-mail: <a href="mailto:fvigilancia@agemed.es">fvigilancia@agemed.es</a><br>Internet: <a href="http://www.msc.es/agemed">http://www.msc.es/agemed</a> |



## 9. Apéndice I: Siglas empleadas.

AA: Acontecimiento adverso.

AEDV: Academia Española de Dermatología y Dermatología.

AEMPS: Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios.

BIOBADASER: Registro español de acontecimientos adversos de terapias biológicas en enfermedades reumáticas, de la Sociedad Española de Reumatología.

BIOBADADERM: Registro al que hace referencia este protocolo: registro español de acontecimientos adversos de tratamientos sistémicos en psoriasis, de la AEDV.

CEIC: Comité ético de investigación clínica.

EMECAR: Estudio de Morbilidad y expresión clínica de la Artritis Reumatoide en España, de la Sociedad Española de Reumatología.

FAEDV: Fundación Academia Española de Dermatología y Venereología.

MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities.

PSOCARE: Registro italiano de eficacia y seguridad de los tratamientos sistémicos y biológicos en psoriasis.

PSONET: Registro europeo de eficacia y seguridad de los tratamientos sistémicos y biológicos en psoriasis.

RR Riesgo relativo.

TNF: Factor de necrosis tumoral.

## 10. Apéndice II: Compromiso del investigador

Yo, \_\_\_\_\_, como Médico Participante en el estudio BIOBADADERM

### Me comprometo a:

- leer íntegramente el protocolo del estudio, preguntar todas las dudas que me surjan al representante de la FAEDV y seguir estrictamente el protocolo. Son de destacar la obligatoriedad de incluir todos los pacientes que reciban fármacos biológicos en mi servicio y la no modificación de las pautas de tratamiento por la participación en el estudio.
- cumplir con la Declaración de Helsinki de los postulados éticos de la investigación y con todas sus enmiendas y aclaraciones posteriores.
- cumplir con la Ley Orgánica de Protección de Datos. Esto implica revisar que los datos de pacientes incluidos en mi centro no puedan identificar al paciente concreto.
- aportar datos veraces y **completos** a la base de datos del proyecto y basados en las definiciones operativas del mismo.
- colaborar y responder a las evaluaciones del monitor del estudio, cumpliendo las fechas establecidas, y los hitos marcados en el protocolo.
- explicar detalladamente a un colaborador de mi mismo centro el protocolo y la recogida de datos, si yo mismo/a no pudiera realizar alguna visita protocolizada, por alguna causa justificada, y a asegurarme que dicho colaborador cumple el compromiso de investigador por mi aceptado.

Si en la monitorización anual del estudio tuviera un porcentaje de fallos inadecuado, acepto ser retirado del grupo de investigación, perdiendo el derecho a las compensaciones que pudieran corresponderme.

En \_\_\_\_\_ a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
(firma)

### Remitir a:

BIOBADADERM

FAEDV

Calle Ferraz 100, 1º izda

28008 Madrid

Teléfono: 91.544.62.84

Fax: 91.549.41.45

Persona de Contacto: Mercedes Sierra.

## 11. Apéndice III: Consentimiento informado

Centro:

---

PROMOTOR: Fundación Academia Española de Dermatología y Venereología.

En colaboración con la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y la Unidad de Investigación de la Fundación Española de Reumatología.

**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.**

### ¿Cual es el objetivo del registro BIOBADADERM?

El objetivo del registro es conocer mejor los medicamentos de reciente comercialización que se utilizan para tratar la psoriasis y otras enfermedades dermatológicas. Vamos a investigar cuales son las causas que llevan a la suspensión del tratamiento. A veces los pacientes no las toleran, otras veces le producen síntomas no relacionados con la enfermedad y otras veces le pueden causar alteraciones en los análisis de sangre u otros efectos, sobre todo cuando el medicamento es administrado durante periodos prolongados de tiempo.

### ¿Por qué he sido elegido?

Se le pide participar porque el centro en el que Ud. recibe tratamiento ha sido seleccionado. Los pacientes con enfermedades que precisen recibir estos tratamientos pueden y deberían ser incluidos en este registro.

### ¿Tengo que participar en el registro?

Su participación en este registro es muy valiosa, pero también voluntaria. Usted puede negarse a participar o retirarse en cualquier momento sin que ello repercuta en su relación con el médico que le atiende.

### ¿Participar en el registro influirá en el tratamiento que recibo?

No. Participe o no, usted recibirá exactamente el mismo tratamiento.

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

La única diferencia con respecto a los pacientes que, estando en su misma situación, no participan en BIOBADADERM, es que usted recibirá una llamada telefónica desde la Fundación Academia Española de Dermatología y Venereología una vez al año, muy breve, únicamente para que nos informe acerca de su estado general de salud en el último año, independientemente de que siga o no con el tratamiento. Para ello necesitamos que nos aporte dos teléfonos de contacto.

Este estudio, en principio no tiene fijado plazo de finalización.

### Confidencialidad

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.

Los formularios que rellene su médico se introducirán en una base de datos propiedad de la Fundación Academia Española de Dermatología y Venereología, que cederá el permiso de manejo y análisis de los datos a la Unidad de Investigación de la Fundación Española de Reumatología. Monitores de la Fundación Española de Reumatología, o contratados por ella, tendrán acceso a los datos para comprobar que la información que se introduce en la base de datos es fidedigna y se corresponde con los datos de la historia clínica.

Algunos de los datos de este registro pueden unirse con los de otros registros europeos, del grupo PSONET, pero sus datos personales (los que permiten identificarle) sólo los tendrá su médico y el promotor del estudio. El promotor del estudio utilizará sus datos únicamente para conocer cada año su estado de salud. Usted tendrá derecho al acceso, rectificación y cancelación de sus datos en cualquier momento. Para ello seguiremos las recomendaciones respecto de confidencialidad de la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal (Ley Orgánica 15/1999 de protección de datos).

### Financiación del registro

El registro está sostenido económicamente por la Fundación Academia Española de Dermatología y Venereología y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (organismo perteneciente al Ministerio de Sanidad y Consumo). También se ha solicitado ayuda económica a los siguientes laboratorios farmacéuticos: Schering-Plough, S.A., Wyeth Farma, S.A., Abbott Laboratorios, S.A., y Serono, S.A.. Ninguno de estos laboratorios tendrá acceso a datos personales de los pacientes seguidos en el registro. Estos laboratorios solamente recibirán de la Academia Española de Dermatología y Venereología un informe periódico con los resultados del proyecto expresados de forma agregada (es decir, sin información individualizada)

### Información sobre los resultados y publicaciones

La Academia Española de Dermatología y Venereología divulgará los resultados científicos del registro a través de publicaciones científicas. Así mismo, realizará periódicamente un informe con los resultados relevantes del proyecto expresados de forma agregada (es decir, sin información individualizada) que se hará público a través de la página web del proyecto (en [www.aedv.es](http://www.aedv.es)) con el fin de que la información pueda ser útil a los médicos que realizan estos tratamientos y también a los pacientes. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios supervisará el proyecto a través del Comité Científico del mismo y recibirá información periódica sobre los resultados.

### Personas de contacto

Por favor, no dude en preguntar a su médico del estudio acerca de cualquier duda que tenga o si desea tener mayor información, póngase en contacto con el Dr \_\_\_\_\_, en el teléfono \_\_\_\_\_.

También puede contactar en cualquier momento con la Academia Española de Dermatología (UIFER) en el teléfono 91.5767799, para conocer cualquier dato sobre BIOBADADERM.

Por favor, si está de acuerdo en participar, y no tiene más dudas sobre los procedimientos,  
cumplimente el consentimiento que aparece en las dos hojas siguientes

**(LAS TRES PRIMERAS HOJAS SON PARA EL PACIENTE)**

CODIGO PACIENTE, \_\_\_\_\_

Yo (NOMBRE Y APELLIDOS), \_\_\_\_\_

He leído y comprendido la información que se me ha dado sobre el registro BIOBADADERM

Acepto que se utilicen mis datos personales para participar en el registro

Me comprometo a recibir una llamada telefónica anual, en la que se me preguntará sobre mi estado de salud. Mis teléfonos de contacto son \_\_\_\_\_ y \_\_\_\_\_. Y la persona responsable de contestar a las preguntas en el caso de que yo no estuviera disponible sería:

Nombre, \_\_\_\_\_

Teléfono, \_\_\_\_\_

Comprendo que mi participación es voluntaria, y que puedo retirarme del estudio:

- Cuando quiera
- Sin tener que dar explicaciones
- Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Por ello, **presto libremente mi conformidad para participar en el estudio**

En \_\_\_\_\_ a \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 200\_\_

(FIRMA DEL PACIENTE) (FIRMA DEL MÉDICO)

**COPIA PARA EL PACIENTE**

CODIGO PACIENTE, \_\_\_\_\_

Yo (NOMBRE Y APELLIDOS), \_\_\_\_\_

He leído y comprendido la información que se me ha dado sobre el registro BIOBADADERM

Acepto que se utilicen mis datos personales para participar en el registro

Me comprometo a recibir una llamada telefónica anual, en la que se me preguntará sobre mi estado de salud. Mis teléfonos de contacto son \_\_\_\_\_ y \_\_\_\_\_. Y la persona responsable de contestar a las preguntas en el caso de que yo no estuviera disponible sería:

Nombre, \_\_\_\_\_

Teléfono, \_\_\_\_\_

Comprendo que mi participación es voluntaria, y que puedo retirarme del estudio:

- Cuando quiera
- Sin tener que dar explicaciones
- Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Por ello, **presto libremente mi conformidad para participar en el estudio**

En \_\_\_\_\_ a \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 200\_\_

(FIRMA DEL PACIENTE) (FIRMA DEL MÉDICO)

**COPIA PARA LA ACADEMIA ESPAÑOLA DE DERMATOLOGÍA Y  
VENERELOGÍA**

CODIGO PACIENTE, \_\_\_\_\_

Yo (NOMBRE Y APELLIDOS), \_\_\_\_\_

He leído y comprendido la información que se me ha dado sobre el registro BIOBADADERM

Acepto que se utilicen mis datos personales para participar en el registro

Me comprometo a recibir una llamada telefónica anual, en la que se me preguntará sobre mi estado de salud. Mis teléfonos de contacto son \_\_\_\_\_ y \_\_\_\_\_. Y la persona responsable de contestar a las preguntas en el caso de que yo no estuviera disponible sería:

Nombre, \_\_\_\_\_

Teléfono, \_\_\_\_\_

Comprendo que mi participación es voluntaria, y que puedo retirarme del estudio:

- Cuando quiera
- Sin tener que dar explicaciones
- Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Por ello, **presto libremente mi conformidad para participar en el estudio**

En \_\_\_\_\_ a \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 200\_\_

(FIRMA DEL PACIENTE) (FIRMA DEL MÉDICO)

**COPIA PARA EL CENTRO**



## 12. Apéndice IV: Criterios de inclusión al inicio de Biobadaderm (fase retrospectiva)

### Criterios de selección de los pacientes expuestos a biológicos.

De forma prospectiva se incluirán todos los pacientes que:

3. inicien tratamiento con terapias biológicas con la indicación de psoriasis en los centros participantes a partir de la fecha de inicio del registro, presumiblemente final de 2007.
4. autoricen la recogida prospectiva de datos según fórmula indicada en consentimiento informado.

Pueden incluirse pacientes que inicien tratamiento con fármacos biológicos con otras indicaciones. En este caso sería deseable, pero no imprescindible, el incluir todos los pacientes del centro que cumplan esta condición.

Se considerará criterios de exclusión la intención de mudarse en los tres meses siguientes a un área distinta, no cubierta por el registro.

De forma retrospectiva se recogerá información en cada centro sobre los pacientes que hayan recibido tratamiento con estos fármacos desde el 1/1/05, siempre y cuando se disponga de todos los datos necesarios para el registro (del paciente, del tratamiento y de los acontecimientos adversos). Los pacientes deben haber sido vistos por el médico al menos cada seis meses. El resto de los criterios de inclusión y exclusión son similares. En la primera visita de control se debe solicitar la participación del paciente y solicitar el consentimiento informado para la inclusión.

### Criterios de selección de los pacientes que forman la cohorte interna de control.

La cohorte control estará formada por dos grupos de pacientes. De ambos grupos se recogerá la misma información que para el grupo de pacientes con biológicos.

De forma prospectiva: En ausencia de un marco muestral adecuado, la selección tendrá que hacerse de forma sistemática. Cuando se incluya en el registro un paciente psoriásico que inicie tratamiento con fármacos biológicos incluiremos también en el registro al siguiente paciente psoriásico que inicie otra medicación sistémica y no haya recibido nunca fármacos biológicos.

El resto de los criterios de inclusión y exclusión serán similares.

De forma retrospectiva: A partir de bases de datos administrativas de pacientes en tratamiento. En ausencia de dichas bases de datos que permitan recuperar pacientes que han iniciado tratamientos con fármacos sistémicos, se incluirán en este grupo pacientes con psoriasis moderada-grave que hayan iniciado tratamiento con fototerapia a partir del 1/1/05 y que hayan sido vistos al menos cada 6 meses. A partir del listado de cada centro se tomará una muestra aleatoria de los mismos y se seguirá el mismo procedimiento que con los pacientes expuestos a biológicos cuyos datos se toman de forma retrospectiva. En la primera visita de control se deben solicitar la participación del paciente y el consentimiento informado para la inclusión.