

SC-AEDV

BECAS PARA PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN MULTICÉNTRICOS 2018

1. TÍTULO DEL TRABAJO:

“Búsqueda de marcadores genéticos predictores de respuesta a nuevos fármacos en el tratamiento de la psoriasis”.

2. AUTORES:

| | | | | |
|--------------------------|---------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------|----------------------|
| Investigador principal | Ester Muñoz Aceituno | Hospital Universitario de la Princesa | esterhp@hotmail.es | Dermatología |
| Subinvestigador 1 | Alejandra Reolid Pérez | Hospital Universitario de la Princesa | alereolid@gmail.com | Dermatología |
| Subinvestigador 2 | Mar Llamas Velasco | Hospital Universitario de la Princesa | mar.llamasvelasco@gmail.com | Dermatología |
| Subinvestigador 3 | Francisco Abad Santos | Hospital Universitario de la Princesa | francisco.abad@salud.madrid.org | Farmacología clínica |
| Subinvestigador 4 | María del Carmen Ovejero Benito | Hospital Universitario de la Princesa | covejero@salud.madrid.org | Farmacología clínica |
| Subinvestigador 5 | Miriam Saiz Rodríguez | Hospital Universitario de la Princesa | miriam.saiz@salud.madrid.org | Farmacología clínica |
| Subinvestigador 6 | María Talegón | Hospital Universitario de la Princesa | maria.talegon@inv.uam.es | Farmacología clínica |
| Investigador coordinador | Esteban Daudén Tello | Hospital Universitario de la Princesa | estebandauden@gmail.com | Dermatología |

Investigadores colaboradores del grupo de psoriasis de la comunidad autónoma de Madrid que han aceptado participar en el estudio:

| | | |
|-----------------------|---|-------------------------------|
| Baniandrés, Ofelia | Hospital General Gregorio Marañón | ofelia_baniandres@yahoo.es |
| Cueva, Pablo de la | Hospital Universitario Infanta Leonor (Madrid) | pdelacueva@yahoo.com |
| Feltes, Rosa | Hospital Universitario la Paz (Madrid) | rofel8a@hotmail.com |
| Rivera, Raquel | Hospital Universitario 12 de Octubre (Madrid) | rriveradiaz@hotmail.com |
| Romero, Alberto | Hospital de Fuenlabrada (Madrid) | aromero.hflr@salud.madrid.org |

3. RESUMEN:

La psoriasis es una enfermedad crónica inflamatoria de la piel que tiene una gran repercusión socio-sanitaria. Es una enfermedad compleja que resulta de la combinación de predisposición genética y diversos factores desencadenantes. El desarrollo de las lesiones cutáneas implica la interrelación de las células y mediadores del sistema inmune con el epitelio y el tejido conectivo de la piel. Los últimos avances en el conocimiento de la inmunopatogenia de la psoriasis han resultado en beneficios tangibles para los pacientes porque han permitido el desarrollo de nuevos medicamentos eficaces, como los inhibidores de la fosfodiesterasa (Apremilast) o las terapias biológicas que bloquean la IL-17 (Secukinumab e Ixekizumab). No obstante, estos fármacos presentan algunas limitaciones porque no son eficaces en el 100% de los pacientes, son caros y pueden ocasionar efectos adversos. Se conocen datos sobre la farmacogenética de los fármacos anti-TNF y anti-p40, pero en el momento actual no existen estudios que hayan valorado la respuesta a apremilast, secukinumab o ixekizumab. Por este motivo, el objetivo de este proyecto es determinar los polimorfismos genéticos que pueden predecir la respuesta terapéutica al apremilast y los fármacos biológicos anti-IL-17 con el fin de poder seleccionar aquellos pacientes que van a responder favorablemente al tratamiento. Se van a incluir 100 pacientes que reciban tratamiento con cada fármaco seleccionado de acuerdo a la práctica clínica habitual y se les extraerá una muestra de sangre para analizar 144 polimorfismos de 40 genes implicados en el mecanismo de acción de estos fármacos. Se buscarán aquellos polimorfismos que presenten diferente frecuencia alélica en pacientes respondedores o no respondedores, o en pacientes que tienen o no efectos adversos. También se compararán los pacientes con un grupo de 180 sujetos sanos para identificar genes relacionados con predisposición a la psoriasis.

ANTECEDENTES:

La psoriasis es una enfermedad crónica inflamatoria de la piel que afecta a alrededor del 2% de la población mundial (Boehncke & Schön, 2015). También puede producir una importante morbilidad debido a la asociación de artritis psoriásica hasta en el 40% de los pacientes y otras enfermedades sistémicas. De hecho, se ha relacionado con un amplio rango de comorbidades que pueden llegar incluso a reducir la esperanza de vida de los pacientes (Gelfand et al, 2007). Por lo tanto, además del impacto negativo sobre la calidad de vida de los pacientes, supone un problema de salud pública importante. Los tratamientos disponibles actualmente alivian los síntomas y los signos de la enfermedad (las placas de psoriasis) pero no la curan, son caros y presentan riesgo de efectos adversos graves (Lowes et al, 2007). Los costes de los tratamientos a largo plazo y los costes sociales de la propia enfermedad producen un impacto importante en los sistemas de salud y en la sociedad en general.

Aunque en los últimos años se han hecho progresos considerables en la inmunopatogenia de la psoriasis, muchos de los mecanismos moleculares y celulares

que subyacen son en gran parte todavía desconocidos, por ejemplo el origen primario de la enfermedad como una enfermedad epitelial o inmunológica, la causa autoinmune del proceso inflamatorio, la relevancia de los factores sistémicos o cutáneos, y el papel de los factores genéticos y ambientales en el inicio, la progresión y la respuesta al tratamiento (Nestle et al, 2009; Mak et al, 2009).

Los últimos avances en el conocimiento de esta patología han resultado en beneficios tangibles para los pacientes porque han permitido el desarrollo de nuevos medicamentos más eficaces (Nestle et al, 2009; Prieto-Pérez et al. 2013). Por lo tanto, es necesario un mejor conocimiento de la inmunopatogenia de la psoriasis tanto en investigación básica como traslacional para el desarrollo de mejores tratamientos (Mak, 2009).

ETIOPATOGENIA DE LA PSORIASIS

La psoriasis es una enfermedad compleja que resulta de la combinación de predisposición genética y diversos factores desencadenantes. Las 3 características histológicas principales son la hiperplasia epidérmica, la dilatación y proliferación de los vasos de la dermis y la acumulación de células inflamatorias, principalmente células dendríticas (CD), macrófagos y células T en la dermis y neutrófilos y algunas células T en la epidermis (Lowes et al, 2007; Nestle et al, 2009). Se han descrito tres tipos de CD implicadas en la patogenia de la psoriasis: las células de Langerhans, las CD dérmicas y las CD plasmocitoides (Mak et al, 2009). Todavía existe debate sobre si es una enfermedad dependiente de células T o de queratinocitos (Lowes et al, 2007), pero probablemente el desarrollo de las lesiones cutáneas implica la interrelación de las células y mediadores del sistema inmune (específicamente sus funciones innata y adaptativa) con el epitelio y el tejido conectivo de la piel (Nestle et al, 2009).

Los queratinocitos epidérmicos son capaces de reclutar y activar células T; la mayoría de las células T que infiltran la piel psoriásica son T helper 1 (Th1, CD4+) y T citotóxicas (Tc1, CD8+), pero también hay otros subtipos implicados como Th17 y T reguladoras (Treg) (Lowes et al, 2007; Mak et al, 2009). El sistema inmune innato está alterado en la psoriasis: el interferon- α es un inductor de la psoriasis y produce un aumento de las CD plasmocitoides, que son activadas a través de complejos del péptido antimicrobiano LL-37 (catelicidina) y ADN de un modo dependiente de TLR-9 ("toll-like receptor") (Nestle et al, 2009). La función y la proliferación de Treg están alteradas (Mak et al, 2009). Los queratinocitos responden a mediadores producidos por CD y células T como interferones, TNF, interleucina (IL)-17 e IL-20, y producen otras citocinas proinflamatorias como IL-1, IL-6 y TNF α (Nestle et al, 2009). Las CD también producen TNF α y sintasa de óxido nítrico inducible (iNOS) (Lowes et al, 2007). Las concentraciones de TNF α son más elevadas en las lesiones psoriásicas que en las zonas no afectadas y tienden a bajar después de administrar una terapia efectiva. Las células T psoriásicas secretan principalmente interferón- γ (IFN γ) e IL-17 (Nestle et al, 2009). También se ha implicado a la IL-23 que induce la diferenciación de células Th17, que producen

citocinas proinflamatorias como IL-17A, IL-17F, IL-22 e IL-26 (Mak et al, 2009). Las principales citocinas implicadas en la psoriasis actúan a través de un reducido número de vías de señalización transcripcionales: JAK-STATs ("Janus kinases and signal transducers and activators of transcription") en el caso de los interferones, IL-23, IL-12 e IL-22, y NF- κ B en el caso de TNF α (Nestle, 2009).

La angiogénesis también está implicada en la psoriasis, a la que contribuye en gran medida el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Varios estudios han demostrado que la expresión sérica de VEGF está incrementada en pacientes con psoriasis, y los niveles séricos de VEGF están directamente relacionados con la actividad de esta enfermedad (Warren y Griffiths, 2009).

GENÉTICA DE LA PSORIASIS

En diversos estudios de familias se ha demostrado que la psoriasis tiene un fuerte componente genético, pero el modelo de herencia todavía no está claro. Se han identificado al menos 10 regiones cromosómicas asociadas a la psoriasis, aunque la única región que se ha identificado consistentemente en todos los estudios es el complejo mayor de histocompatibilidad HLA-Cw6 que está presente en el 67% de los pacientes frente al 15% de la población general (Enerbäck et al, 1997). Asimismo, la presencia de HLA-Cw6 está asociada con la aparición temprana de la enfermedad. No obstante, el papel funcional de este gen es desconocido, aunque puede estar relacionado con el sistema inmune innato (Mak et al, 2009). En los estudios de asociación del genoma completo (GWAS) la aparición de psoriasis se ha relacionado con algunas variantes de genes que codifican para el receptor de la IL-23 e IL-12B (p40) (Capon et al, 2007; Cargill et al, 2007; Liu et al, 2008). Además, recientemente se han relacionado otros genes como IL-23A, IL4/IL13, TNFAIP3, TNIP1, NF- κ B, IL-2, IL-21 y HPC5 (Liu et al, 2008; Elder, 2009; Nair et al, 2009; Prieto-Pérez et al. 2017).

TRATAMIENTO DE LA PSORIASIS DE MODERADA A GRAVE

Los tratamientos utilizados para el manejo de la psoriasis suelen actuar sobre la inflamación subyacente pero también sobre otras áreas como la hiperproliferación de los queratinocitos (acitretino, análogos de la vitamina D,..). Los fármacos inmunosupresores como el metotrexato y la ciclosporina son eficaces, pero los nuevos fármacos biológicos que bloquean selectivamente alguno de los pasos de la cascada inflamatoria proporcionan una eficacia adicional y además han llevado a un mejor entendimiento de las bases fisiopatológicas de la enfermedad. Existen dos grupos de fármacos, los que actúan sobre las células T y los que van dirigidos contra citocinas. Los primeros son alefacept (anti-LFA3 que se une a CD2 e induce apoptosis de células T, aprobado por la FDA pero no en Europa) y efalizumab (anti-CD11a, retirado del mercado por toxicidad), pero son menos eficaces que otros fármacos biológicos: solo 30-50% de los pacientes consiguen una mejoría superior al 75% en el índice de área y

gravedad de psoriasis (PASI75) a las 12 semanas (Lowes et al, 2007). Los agentes bloqueantes del factor de necrosis tumoral (adalimumab, infliximab y etanercept) se han empleado durante los últimos años para el tratamiento de la psoriasis de moderada a grave que experimentaba fracaso terapéutico con otros fármacos sistémicos (Prieto-Pérez et al. 2013).

NUEVOS FÁRMACOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA PSORIASIS

Recientemente se han aprobado dos fármacos biológicos para el tratamiento de la psoriasis de moderada a grave en placas que utilizan la IL17A como diana terapéutica: ixekizumab y secukinumab. Cosentyx (Secukinumab) es un anticuerpo monoclonal recombinante IgG1k, íntegramente humano, selectivo a la interleuquina 17A (Roman et al, 2015). Dicha interleuquina estimula a los queratinocitos para secretar mediadores proinflamatorios que reclutan otras células inflamatorias (neutrófilos, Th17, células dendríticas y células del sistema inmune innato). Las células Th17 producen una gran cantidad de citoquinas proinflamatorias que afectan a muchos tipos celulares, incluidos los tejidos epiteliales y queratinocitos, favoreciendo así la comunicación entre el sistema inmune y la epidermis que resulta en la hiperplasia de queratinocitos observada en psoriasis. Eso convierte a IL17 en una importante diana terapéutica para el tratamiento de la psoriasis. Cosentyx (Secukinumab) fue aprobado por la EMA para el tratamiento de la psoriasis en febrero de 2015. Los ensayos clínicos en fase III han demostrado la eficacia de secukinumab en el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave. En torno al 76-86% de los pacientes alcanzan PASI75 con un tratamiento de 300 mg (en 2 inyecciones de 150 mg de forma repartida) en la semana 0, 1, 2, 3 y luego mensualmente desde la semana 4. Los eventos adversos más comunes fueron nasofaringitis, dolor de cabeza e infección del tracto respiratorio superior. Las tasas de infección fueron mayores con secukinumab que con la administración de placebo, siendo estas similares a las asociadas a la administración de etanercept (Langley et al, 2014).

Taltz (Ixeizumab) es un anticuerpo monoclonal que se une con alta afinidad y especificidad a ambas formas de interleukina 17A (IL-17A y IL-17A/F). La neutralización de IL-17A por ixekizumab inhibe la proliferación de queratinocitos y la activación implicada en la patogénesis de la psoriasis. Este fármaco fue aprobado por la EMA en junio de 2016 para el tratamiento de la psoriasis. Se han realizado tres ensayos clínicos de fase III (estudios UNCOVER) para evaluar la eficacia y seguridad del ixekizumab. En ellos se demostró que el 87-90% de los pacientes participantes en el ensayo alcanzaban una mejora de PASI75 en la semana 12 tras la administración del tratamiento (Farahnik et al, 2016). El perfil de seguridad de ixekizumab es favorable a corto y medio plazo, ya que los eventos adversos que se detectaron fueron principalmente nasofaringitis, infecciones del tracto respiratorio superior, reacciones en el lugar de la inyección y cefalea (Farahnik et al, 2016; Jina et al., 2016; Markham et al, 2016). Por tanto, el

ixekizumab se plantea como una buena opción terapéutica para tratar la psoriasis en placas de moderada a grave (Farahnik et al, 2016).

Asimismo, se ha aprobado recientemente un nuevo fármaco para el tratamiento de la psoriasis de moderada a grave, el apremilast. Otezla (apremilast) es un inhibidor de la fosfodiesterasa 4, una proteína altamente expresada en aquellas células involucradas en la regulación de la respuesta inflamatoria (Deeks 2015). Este fármaco fue aprobado por la EMA en enero de 2015 para el tratamiento de la psoriasis en placa de moderada a grave. Los ensayos clínicos en fase III demostraron que la administración de dos dosis de 30 mg diarias eran efectivas reduciendo la gravedad y la extensión de la psoriasis de moderada a grave y el 30% de los pacientes alcanzan PASI75 a la semana 16 (Papp et al. 2015; Paul et al. 2015). Los efectos adversos comunicados tras la administración de apremilast fueron principalmente diarrea y náuseas (Deeks 2015). Además, la administración de apremilast en combinación con otros fármacos sistémicos, biológicos o fototerapia, ha demostrado una relativa seguridad y eficacia en pacientes con una psoriasis en placas mal controlada (AbuHilal et al. 2016). Un estudio retrospectivo de cohortes de pacientes con psoriasis en placa moderada-severa mostró que los pacientes percibían como efectivo el tratamiento con apremilast (Armstrong and Levi, 2017).

Dada la reciente comercialización de dichos fármacos, no se ha realizado ningún estudio farmacogenético de los mismos por lo que sería importante que se buscaran biomarcadores genéticos, que sirvan para predecir qué pacientes van a responder a cada fármaco concreto. Si conseguimos un marcador farmacogenético que nos permita tratar solo aquellos pacientes que van a responder sin riesgo de acontecimientos adversos, optimizaremos su eficiencia de forma importante. A continuación, vamos a repasar algunos de los genes candidatos a analizar porque presentan algunos polimorfismos (principalmente SNP, "single nucleotide polymorphism") que se han asociado a psoriasis o a respuesta a tratamientos biológicos en pacientes con otras patologías, aunque muchos de estos resultados requieren confirmación.

GENES QUE SE PUEDEN RELACIONAR CON PSORIASIS O RESPUESTA AL TRATAMIENTO

- IL12B e IL23R (Capon et al, 2007; Cargill et al, 2007; Gallo et al. 2013; Liu et al, 2008; Nair et al, 2010 ; Prieto-Pérez et al. 2016).
- IL-23A, IL4/IL13, TNFAIP3, TNIP1, NF- κ B, IL-2, IL-21 y HPC5 (Liu et al, 2008; Elder, 2009; Nair et al, 2009; Prieto-Pérez et al. 2017).
- IL-6, IL-10 y promotor de interferon- γ (Baran et al, 2008; Settin et al, 2009).
- Algunas variantes del gen TNF α y de los receptores de TNF α I y II se han asociado con psoriasis (Rahman et al, 2006; Nedoszytko et al, 2007; Reich et al, 2007), o con la

respuesta al tratamiento con anti-TNF en artritis reumatoide (Pierik et al, 2004; Miceli-Richard et al, 2008; Rooryck et al, 2008; Matsukura et al, 2008).

- TNF α , IL10, IL1RN (antagonista del receptor de IL1) y TGFB1 (transforming growth factor b1) (Gallo et al. 2013).
- Linfotoxina alfa (LTA o TNF- β) (Taylor et al, 2001).
- Factor de transcripción fork head/winged helix (FOXP3) expresado por las células T CD4+CD25+ (Gao et al, 2010).
- IL17 (Jinna y Strober, 2016; Prieto-Pérez et al.2015)
- CDKAL1 (Quaranta et al, 2009).
- Promotor de VEGF (Wu et al, 2010).
- Promotor de MIF (factor inhibidor de la migración de macrófagos) (Wu et al, 2009).
- Molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1) (Kim et al, 2003; Navarro-Hernández et al, 2009).
- Tirosina fosfatasa específica de tejido linfoide (PTPN22) (Zervou et al, 2010).
- Receptor de Fc gamma (FCGR) (Tutuncu et al, 2005; Cañete et al, 2009).
- La tristetraprolina (TTP) es una proteína intracelular que regula la producción de citoquinas, incluyendo el TNF α , y se asocia a respuesta a infliximab en artritis reumatoide (Suzuki et al, 2008).
- MAP3K1 y MAP3K14 son genes englobados dentro de la ruta de señalización del TNFR1B y se relaciona con la respuesta al tratamiento con anti-TNF en artritis reumatoide (Bowes et al, 2009).
- La expresión de genes LCE ("late cornified envelope") está aumentada en las lesiones psoriásicas y su delección puede aumentar el riesgo de desarrollo de psoriasis (Coto et al, 2010).
- PDE4B es la quinasa responsable del mecanismo de acción del apremilast (Deeks et al, 2015).
- AKT (Raker et al., 2016)
- CTNNA2 (Prieto-Pérez et al., 2016)
- CREB (Raker et al., 2016)
- GBP6 (Ovejero-Benito et al., 2017c)
- HLA-B/MICA (Ovejero-Benito et al., 2017c)
- HLA-C (Prieto-Pérez et al., 2016)
- HTR2A (Prieto-Pérez et al., 2016)

- mTOR (Raker et al., 2016)
- PKA (Raker et al., 2016)
- PDE3A-SLCO1C1 (Julià et al., 2015; Masouri et al., 2016)
- PGLYRP4-24 (Prieto-Pérez et al., 2016)
- PTTG1 (Ovejero-Benito et al., 2017c)
- TRAF3IP2 (Masouri et al., 2016)
- ZNF816A (Ovejero-Benito et al., 2017b; Prieto-Pérez et al., 2016)

La mayoría de estos genes están relacionados con los mecanismos implicados en la inmunopatogenia de la psoriasis o con el mecanismo de acción de los nuevos fármacos estudiados por lo que es probable que alguno de ellos se relacione con la respuesta a los mismos. Esta lista de genes no es exhaustiva y se van a incluir otros que estén implicados en la etiopatogenia de la enfermedad y en el mecanismo de acción de los nuevos fármacos estudiados, como las rutas de señalización intracelular: JAK-STAT, LL-37, iNOS, IL-1, IL-17, IL20, IL-26. Aunque algunos estudios no han encontrado relación de algunos de estos genes con la predisposición a padecer psoriasis, es necesario evaluar si están relacionados con la respuesta al tratamiento, ya que son dos conceptos diferentes.

4. OBJETIVOS:

Generales

Determinar los polimorfismos genéticos implicados en la respuesta a nuevos fármacos en pacientes con psoriasis crónica en placas de moderada a grave y establecer una correlación con la respuesta terapéutica con el fin de poder determinar a priori la eficacia y tolerabilidad de los medicamentos para cada paciente y así seleccionar el fármaco más adecuado para cada paciente concreto.

Específicos

1. Identificar polimorfismos genéticos relacionados con falta de respuesta a nuevos fármacos para el tratamiento de la psoriasis en pacientes con psoriasis crónica en placas de moderada a grave.
2. Evaluar la efectividad y seguridad de los nuevos fármacos en la práctica clínica habitual para el tratamiento de la psoriasis crónica en placas de moderada a grave.

5. TIPO DE ESTUDIO:

Estudio farmacogenético observacional transversal de seguimiento retrospectivo de cohortes.

6. PACIENTES Y MÉTODOS:

DISEÑO Y JUSTIFICACIÓN

Se va a realizar un estudio fármacogenético de cohortes. Se incluirán pacientes con psoriasis crónica en placas activa de moderada a grave, que hayan recibido tratamiento con nuevos fármacos para el tratamiento de la psoriasis (ixekizumab, secukinumab, apremilast), antes del comienzo del estudio, a los que se les va a pedir el consentimiento para extraer una muestra de sangre coincidiendo con análisis que se vayan a realizar por motivos asistenciales. El paciente será libre de decidir si quiere participar en el estudio, sin que se vea perjudicada su atención médica por ello. Además, podrá retirar su consentimiento en cualquier momento sin necesidad de tener que dar explicaciones y sin ningún perjuicio en su atención sanitaria. La elección de uno u otro fármaco se realizará según el criterio del médico responsable del paciente, siempre de acuerdo a la indicación que figura en la ficha técnica de cada producto. La dosis, vía de administración y pauta posológica se ajustará a la ficha técnica. Los pacientes deben haber recibido tratamiento continuo durante al menos 12 semanas para evaluar la respuesta al tratamiento, a no ser que se deba interrumpir por intolerancia o efectos adversos.

POBLACIÓN DE ESTUDIO

Se incluirán pacientes con psoriasis que son seguidos en consultas externas del Servicio de Dermatología de Hospitales que cuenten con al menos un miembro del Grupo de Psoriasis de la Academia Española de Dermatología y Venereología (ver tabla de investigadores). Todos los pacientes deberán firmar un consentimiento por escrito y deberán cumplir todos los criterios de inclusión y ninguno de los de exclusión.

- Criterios de inclusión para anti IL 17

- Edad igual o superior a 18 años.
- Pacientes en seguimiento en el servicio de dermatología por psoriasis en placas moderada-severa definida según el consenso de la Academia Española de Dermatología y Venereología (Daudén et al., 2016).
- Pacientes que hayan iniciado el tratamiento al menos 6 meses antes de la recogida de datos.
- Haber firmado el consentimiento informado por escrito.

- Criterios de inclusión para anti IL 17

- Edad igual o superior a 18 años.
- Pacientes en seguimiento en el servicio de dermatología por psoriasis en placas moderada-severa definida según el consenso de la Academia Española de Dermatología y Venereología (Daudén et al., 2016).
- Pacientes tratados en la actualidad o previamente con apremilast según la práctica clínica habitual.
- Pacientes que hayan iniciado el tratamiento al menos 6 meses antes de la recogida de datos.
- Haber firmado el consentimiento informado por escrito.

- Criterios de exclusión

- Pacientes con psoriasis en gotas, eritrodérmica o pustulosa como la única forma de psoriasis o como la forma dominante.
- Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.

FUENTES DE INFORMACIÓN

Se obtendrá la información de las muestras de sangre extraídas de los pacientes así como de sus historias clínicas.

DEFINICIÓN OPERATIVA DE VARIABLES DE ESTUDIO, EXPOSICIÓN Y OTRAS

Se evaluarán los siguientes parámetros de actividad de la psoriasis, validados y reconocidos a nivel internacional, que se utilizan habitualmente en la consulta monográfica de psoriasis:

- Para medir la eficacia: PASI (índice de área y gravedad de psoriasis).
- En el caso del apremilast además se utilizará el PPPGA (Palmoplantar Physician Global Assessment)
- Para medir la calidad de vida: el termómetro EuroQol cuando esté disponible.
- La seguridad se analizará mediante la revisión de los acontecimientos adversos que aparezcan en la historia clínica.

Todo el desarrollo del estudio se realizará según condiciones de práctica clínica habitual.

TAMAÑO DE MUESTRA PREVISTO Y BASES PARA SU DETERMINACIÓN

Sujetos experimentales:

- Número: El número de pacientes dependerá del número de centros participantes, pero se prevé la inclusión de al menos 100 pacientes para cada fármaco.
- Cálculo del tamaño muestral: Se incluirán pacientes con psoriasis que son seguidos en consultas externas del Servicio de Dermatología de Hospitales y que hayan iniciado tratamiento con los fármacos de estudio antes de 10-05-2018. Con 100 pacientes se deberían tener un poder estadístico ineficiente para identificar polimorfismos fuertemente asociados a la falta de respuesta.

MÉTODOS PARA LA OBTENCIÓN DE DATOS

Los datos de evaluación de respuesta al tratamiento e identificación de reacciones adversas se obtendrán de la revisión de las historias clínicas y se cargaron en la base de datos creada por el Servicio de Dermatología.

Dicha base de datos se completará por el Servicio de Farmacología Clínica tras el análisis de los polimorfismos de los genes relacionados con la psoriasis de los 100 pacientes genotipados.

MANEJO DE LOS DATOS

Archivo de la documentación

Existirá un archivo de documentación para todos los datos, que se conservarán íntegros en papel y en soporte informático tras la finalización del estudio. La documentación será archivada siguiendo las normas de buena práctica clínica.

Identificación de las muestras

Las muestras clínicas serán analizadas en el Servicio de Farmacología Clínica del Hospital Universitario de La Princesa y se identificarán de acuerdo a la norma de buena práctica clínica, cumpliendo las exigencias de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica, y la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. La muestra se incluirá en una colección de muestras que está registrada en el Instituto de Salud Carlos III (Referencia: C0002402).

Las muestras codificadas serán almacenadas en el Hospital de la Princesa en un congelador a -80°C al que sólo tendrá acceso el personal del Servicio de Farmacología Clínica. Para la realización de algunos análisis las muestras (sin ningún dato identificativo) se enviarán al Centro Nacional de Genotipado, donde serán destruidas después de realizar los análisis previstos en este estudio.

El código que vincula los datos obtenidos de las muestras con cada paciente concreto sólo será conocido por los investigadores del Hospital de la Princesa. Estos datos serán almacenados en un ordenador del Servicio de Farmacología Clínica al que sólo tendrán acceso los investigadores de este estudio.

ANÁLISIS DE LOS DATOS

Se realizará estadística descriptiva de las características de los pacientes usando medidas de tendencia central y de dispersión para las variables cuantitativas y distribuciones de frecuencia de las cualitativas. La variable principal para medir la respuesta al tratamiento será el PASI75 (una mejoría superior al 75% en la escala PASI) pero también se analizarán las otras variables clínicas de eficacia y seguridad.

Por otro lado, para evaluar la relación de los polimorfismos con la eficacia se van a comparar las frecuencias alélicas en pacientes respondedores (alcanzan un PASI75) con los no respondedores. Y para evaluar la relación con la toxicidad se evaluarán las frecuencias alélicas de los pacientes con efectos adversos sistémicos graves con los que no los tienen y los pacientes que desarrollan psoriasis secundaria al tratamiento con los que no la desarrollan.

Se comprobará la existencia del equilibrio de Hardy-Weinberg con el programa SNPstats, para valorar la homogeneidad de la distribución de las frecuencias alélicas analizadas. Para todas estas comparaciones se utilizará el test de chi-cuadrado. También se calculará la magnitud de la asociación mediante la odds ratio (OR), y el intervalo de confianza del 95% para cada una de las estimaciones mediante modelos de regresión logística simple. Para el establecimiento de los modelos predictores de respuesta se realizarán modelos de regresión logística múltiple. Se aplicará la corrección para el control de comparaciones múltiples. El nivel de significación se establecerá en $p < 0.05$. Para el procesamiento estadístico de los datos se utilizarán el paquete estadístico SPSS v.15.9.

7. PLAN DE TRABAJO

- **Junio a septiembre de 2018:**

Servicio de Dermatología de Hospitales participantes

- Reclutamiento de pacientes con psoriasis: consentimiento informado, extracción de la muestra, evaluación de la respuesta e identificación de reacciones adversas a partir de la historia clínica del paciente (todos los investigadores).
- Colaboración en la creación de una base de datos de pacientes y carga de datos clínicos en ella (Ester Muñoz, Alejandra Reolid).
- Clasificación de los pacientes como respondedores, o no respondedores, a las 12 o 24 semanas de iniciar el tratamiento con los nuevos fármacos para el tratamiento de la psoriasis y diagnóstico de reacciones adversas (Ester Muñoz, Alejandra Reolid).

Servicio de Dermatología y Farmacología Clínica:

- Creación de una base de datos para registrar la información de los pacientes (Ester Muñoz, Alejandra Reolid).
- Extracción del ADN genómico y almacenamiento de todas las muestras (Ester Muñoz, Alejandra Reolid, María Talegón, María del Carmen Ovejero, Miriam Saiz).
- Selección de los genes candidatos y de los polimorfismos a analizar a partir de la información disponible en PharmGKB (Ester Muñoz, Alejandra Reolid, Francisco Abad, María del Carmen Ovejero, Miriam Saiz).
- Carga de los datos farmacogenéticos en la base de datos (Ester Muñoz, Alejandra Reolid, María del Carmen Ovejero, Miriam Saiz, María Talegón).

- **A partir de septiembre de 2018:**

Servicio de Dermatología:

- Carga de datos clínicos en la base de datos de pacientes (Ester Muñoz, Alejandra Reolid).
- Colaboración en el análisis e interpretación de los resultados (Ester Muñoz, Alejandra Reolid).
- Preparación de manuscritos con los resultados para enviar a publicar (todo el equipo)
- Presentación de los resultados en congresos nacionales e internacionales (todo el equipo)

Servicio de Dermatología y Farmacología Clínica:

- Procesamiento y almacenamiento de todas las muestras (Ester Muñoz, Alejandra Reolid, María Talegón, María del Carmen Ovejero, Miriam Saiz)

- Extracción del ADN genómico y preparación de muestras para envío a genotipar (Ester Muñoz, Alejandra Reolid, María Talegón, María del Carmen Ovejero, Miriam Saiz).
- Realización de las genotipaciones, de los pacientes que se hayan reclutado hasta el momento (CEGEN).
- Carga de los datos farmacogenéticos en la base de datos (Ester Muñoz, Alejandra Reolid, María del Carmen Ovejero, Miriam Saiz).
- Análisis de las frecuencias y haplotipos (Ester Muñoz, Alejandra Reolid, Francisco Abad, María del Carmen Ovejero, Miriam Saiz)
- Análisis de los datos e interpretación de los resultados (Ester Muñoz, Alejandra Reolid, Esteban Daudén, Francisco Abad, María del Carmen Ovejero, Miriam Saiz)

Difusión de los resultados

Al final del estudio, los resultados se harán públicos, mediante la presentación en congresos de la especialidad y se enviarán a publicar en revistas de difusión internacional.

8. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Limitaciones del diseño:

Este estudio presenta la limitación de que el número de pacientes no es muy alto, a diferencia de los estudios de asociación de genoma completo (GWAS) que se publican en los últimos años, por lo que no va a tener poder estadístico suficiente para detectar asociaciones poco relevantes (odds ratio inferior a 2). No obstante, presenta la ventaja de tratarse de una muestra muy bien estudiada que es ideal para poder hacer asociaciones con la respuesta al tratamiento porque los Servicios de Dermatología de los hospitales participantes realizan un seguimiento muy estrecho de los pacientes con psoriasis.

Los resultados que se obtengan en este proyecto deberán ser confirmados posteriormente en otras poblaciones.

Limitaciones de la fuente de información

La fuente de información serán las historias clínicas, por lo que existe la posibilidad de que los datos no tenga la calidad deseada.

Limitaciones de los métodos de análisis

La principal limitación del análisis es el tamaño muestral, ya que al tener una N tan pequeña habrá variaciones debidas a polimorfismos poco frecuentes que puedan ser obviadas.

9. ASPECTOS ÉTICOS

Clasificado por la AEMPS con la referencia EDT-SIA- 2017-02 como “un estudio postautorización con otros diseños diferentes al de seguimiento prospectivo” y **aprobado por el comité ético** del Hospital Universitario de la Princesa con la misma referencia. Ambos documentos se incluyen en los Anexos II y III respectivamente.

Evaluación beneficio-riesgo para los sujetos de investigación

Para los pacientes incluidos en este estudio no existe ningún tipo de beneficio ni de riesgo. La muestra de sangre para el proyecto se tomará cuando se vayan a realizar otros análisis por motivos asistenciales.

Consideraciones sobre información a los sujetos y consentimiento informado

Todos los pacientes que se incluyan en este estudio recibirán de forma oral y escrita la información correspondiente al estudio y se les solicitará la firma en el consentimiento informado.

El modelo de Consentimiento informado se adjunta en el Anexo I.

Confidencialidad de los datos

La información difundida y obtenida por la puesta en marcha del presente estudio es considerada confidencial y deberá ser tratada en todo momento como tal. Los pacientes se identificarán con un número de participación en el estudio. Tanto los investigadores responsables del estudio, como un representante de las Autoridades Sanitarias tendrán acceso a la información registrada a lo largo del estudio. En caso de publicación de los resultados del estudio no se revelará la identidad de los pacientes.

Todos los datos obtenidos, quedarán archivados, en soporte papel y en formato informático. Los datos codificados serán incluidos en una base de datos que sigue la Ley 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal. El paciente podrá ejercer su derecho de acceso, oposición, cancelación y rectificación de los mismos dirigiéndose a los investigadores del estudio.

10. EFECTOS ADVERSOS

Los efectos adversos acontecidos durante el transcurso de este estudio serán registrados en una base de datos y evaluados según criterio médico.

Se trata de un estudio observacional, los efectos adversos serán notificados al centro de farmacovigilancia de la comunidad de Madrid a través de las tarjetas amarillas, acorde con la práctica clínica habitual.

11. FINANCIACIÓN

Este estudio no tendrá financiación por la industria farmacéutica.

12. BIBLIOGRAFÍA

- AbuHilal M, Walsh S, Shear N. The Role of IL-17 in the pathogenesis of psoriasis and update on il-17 inhibitors for the treatment of plaque psoriasis. *J Cutan Med Surg*. 2016 May 20. pii:1203475416651605 [Epub ahead of print].
- Baran W, Szepietowski JC, Mazur G, Baran E IFN-gamma promoter gene polymorphism in psoriasis vulgaris. *Biomarkers*. 2008 Feb;13(1):52-8.
- Boehncke W-H, Schön MP. Psoriasis. *The Lancet* 2015; 386:983–94.
- Bowes JD, Potter C, Gibbons LJ, Hyrich K, Plant D, Morgan AW, Wilson AG, Isaacs JD, Worthington J, Barton A. BRAGGSS. Investigation of genetic variants within candidate genes of the TNFRSF1B signalling pathway on the response to anti-TNF agents in a UK cohort of rheumatoid arthritis patients. *Pharmacogenet Genomics*. 2009; 19(4): 319-323.
- Cañete JD, Suárez B, Hernández MV, Sanmartí R, Rego I, Celis R, Moll C, Pinto JA, Blanco FJ, Lozano F. Influence of variants of Fc gamma receptors IIA and IIIA on the American College of Rheumatology and European League Against Rheumatism responses to anti-tumour necrosis factor alpha therapy in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009; 68(10): 1547-1552.
- Capon F, Di Meglio P, Szaub J, Prescott NJ, Dunster C, Baumber L, Timms K, Gutin A, Abkevic V, Burden AD, Lanchbury J, Barker JN, Trembath RC, Nestle FO. Sequence variants in the genes for the interleukin-23 receptor (IL23R) and its ligand (IL12B) confer protection against psoriasis. *Hum Genet*. 2007 Sep;122(2):201-6.
- Cargill M, Schrodi SJ, Chang M, Garcia VE, Brandon R, Callis KP, Matsunami N, Ardlie KG, Civello D, Catanese JJ, Leong DU, Panko JM, McAllister LB, Hansen CB, Papenfuss J, Prescott SM, White TJ, Leppert MF, Krueger GG, Begovich AB. A large-scale genetic association study confirms IL12B and leads to the identification of IL23R as psoriasis-risk genes. *Am J Hum Genet*. 2007 Feb;80(2):273-90.
- Collamer AN, Guerrero KT, Henning JS, Battafarano DF. Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: a literature review and potential mechanisms of action. *Arthritis Rheum*. 2008 Jul 15;59(7):996-1001.
- Coto E, Santos Juanes J, Coto Segura P, Diaz M, Soto J, Queiro R, Alvarez V. Mutation analysis of the LCE3B/LCE3C genes in Psoriasis. *BMC Med Genet*. 2010; 11(1): 45.
- Deeks ED. Apremilast: A review in psoriasis and psoriatic arthritis. *Drugs* 2015; 75 (12): 1393-403
- Elder JT. Genome-wide association scan yields new insights into the immunopathogenesis of psoriasis. *Genes Immun*. 2009 Apr;10(3):201-9.

- Enerbäck C, Martinsson T, Inerot A, Wahlström J, Enlund F, Yhr M, Swanbeck G. Evidence that HLA-Cw6 determines early onset of psoriasis, obtained using sequence-specific primers (PCR-SSP). *Acta Derm Venereol.* 1997; 77(4): 273-276.
- Gallo E, Cabaleiro T, Román M, Solano-López G, Abad-Santos F, García-Díez A, et al. The relationship between tumour necrosis factor (TNF)- α promoter and *IL12B* / *IL-23R* genes polymorphisms and the efficacy of anti-TNF- α therapy in psoriasis: a case-control study. *Br. J. Dermatol.* 2013;169(4):819–29
- Gao L, Li K, Li F, Li H, Liu L, Wanga L, Zhang Z, Gao T, Liu Y. Polymorphisms in the FOXP3 gene in Han Chinese psoriasis patients. *J Dermatol Sci.* 2010; 57: 51-56.
- Gelfand JM, Troxel AB, Lewis JD, Kurd SK, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Strom BL. The risk of mortality in patients with psoriasis: results from a population-based study. *Arch Dermatol.* 2007 Dec;143(12):1493-9.
- Jinna S, Strober B. Anti-interleukin-17 treatment of psoriasis. *J Dermatol Treat* 2016; 27 (4): 311-5.
- Kim YK, Pyo CW, Hur SK, Kim TY, Kim TG. No associations of CTLA-4 and ICAM-1 polymorphisms with psoriasis in the Korean population. *J Dermatol Sci.* 2003; 33: 75-77.
- Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, Reich K, Griffiths CEM, Papp K, et al. Secukinumab in plaque psoriasis--results of two phase 3 trials. *N Engl J Med* 2014; 371 (4): 326-38
- Liu Y, Helms C, Liao W, Zaba LC, Duan S, Gardner J, Wise C, Miner A, Malloy MJ, Pullinger CR, Kane JP, Saccone S, Worthington J, Bruce I, Kwok PY, Menter A, Krueger J, Barton A, Saccone NL, Bowcock AM. A genome-wide association study of psoriasis and psoriatic arthritis identifies new disease loci. *PLoS Genet.* 2008 Mar 28;4(3):e1000041.
- Lowes MA, Bowcock AM, Krueger JG. Pathogenesis and therapy of psoriasis. *Nature.* 2007 Feb 22;445(7130):866-73.
- Mak RK, Hundhausen C, Nestle FO. Progress in understanding the immunopathogenesis of psoriasis. *Actas Dermosifiliogr.* 2009 Dec;100 Suppl 2:2-13.
- Markham A. Ixekizumab: first global approval. *Drugs* 2016; 76 (8): 901-5
- Matsukura H, Ikeda S, Yoshimura N, Takazoe M, Muramatsu M. Genetic polymorphisms of tumour necrosis factor receptor superfamily 1A and 1B affect responses to infliximab in Japanese patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008; 27: 765-770.
- Miceli-Richard C, Comets E, Verstuyft C, Tamouza R, Loiseau P, Ravaut P, Kupper H, Becquemont L, Charron D, Mariette X. A single tumour necrosis factor haplotype influences the response to adalimumab in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2008 Apr;67(4):478-84.

- Nair RP, Stuart PE, Kullavanijaya P, Kullavanijaya P, Tejasvi T, Voorhees JJ, Elder JT. Genetic evidence for involvement of the IL23 pathway in Thai psoriatics. *Arch Dermatol Res.* 2010; 302(2): 139-143.
- Nair RP, Duffin KC, Helms C, Ding J, Stuart PE, Goldgar D, Gudjonsson JE, Li Y, Tejasvi T, Feng BJ, Ruether A, Schreiber S, Weichenthal M, Gladman D, Rahman P, Schrodi SJ, Prahalad S, Guthery SL, Fischer J, Liao W, Kwok PY, Menter A, Lathrop GM, Wise CA, Begovich AB, Voorhees JJ, Elder JT, Krueger GG, Bowcock AM, Abecasis GR; Collaborative Association Study of Psoriasis. Genome-wide scan reveals association of psoriasis with IL-23 and NF-kappaB pathways. *Nat Genet.* 2009 Feb;41(2):199-204.
- Navarro-Hernández RE, Oregon-Romero E, Vázquez-Del Mercado M, Rangel-Villalobos H, Palafox-Sánchez CA, Muñoz-Valle JF. Expression of ICAM1 and VCAM1 serum levels in rheumatoid arthritis clinical activity. Association with genetic polymorphisms. *Dis Markers.* 2009; 26(3): 119-126.
- Nedoszytko B, Szczerkowska-Dobosz A, Zabłotna M, Gleń J, Rebała K, Roszkiewicz J. Associations of promoter region polymorphisms in the tumour necrosis factor-alpha gene and early-onset psoriasis vulgaris in a northern Polish population. *Br J Dermatol.* 2007; 157(1): 165-167.
- Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Mechanisms of disease: psoriasis. *N Engl J Med* 2009; 361: 496-509.
- Papp K, Reich K, Leonardi CL, Kircik L, Chimenti S, Langley RGB, et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor, in patients with moderate to severe plaque psoriasis: Results of a phase III, randomized, controlled trial (Efficacy and Safety Trial Evaluating the Effects of Apremilast in Psoriasis [ESTEEM] 1). *J Am Acad Dermatol* 2015; 73 (1): 37-49
- Paul C, Cather J, Gooderham M, Poulin Y, Mrowietz U, Ferrandiz C, et al. Efficacy and safety of apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis over 52 weeks: a phase III, randomized controlled trial (ESTEEM 2). *Br J Dermatol* 2015; 173 (6): 1387-99
- Pierik M, Vermeire S, Steen KV, Joossens S, Claessens G, Vlietinck R, Rutgeerts P. Tumour necrosis factor-alpha receptor 1 and 2 polymorphisms in inflammatory bowel disease and their association with response to infliximab. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004; 20: 303-310
- Prieto-Pérez R, Llamas-Velasco M, Cabaleiro T, Solano-López G, Márquez B, Román M, Ochoa D, TALEGÓN M, Daudén E, Abad-Santos F. Pharmacogenetics of ustekinumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *Pharmacogenomics.* 2017 Jan;18(2):157-164
- Prieto-Pérez R, Solano-López G, Cabaleiro T, Román M, Ochoa D, TALEGÓN M, Baniandrés O, López-Esteban JL, de la Cueva P, Daudén E, Abad-Santos F. New polymorphisms associated with response to anti-TNF drugs in patients with

moderate-to-severe plaque psoriasis. *Pharmacogenomics J.* 2016 Sep 27. doi: 10.1038/tpj.2016.64. [Epub ahead of print]

- Prieto-Pérez R, Cabaleiro T, Daudén E, Ochoa D, Román M, Abad-Santos F. Pharmacogenetics of topical and systemic treatment of psoriasis. *Pharmacogenomics.* 2013 Oct;14(13):1623-34
- Prieto-Pérez R, Cabaleiro T, Daudén E, et al. Genetics of Psoriasis and Pharmacogenetics of Biological Drugs. *Autoimmune Dis* 2013; 2013:1–13.
- Prieto-Pérez R, Solano-López G, Cabaleiro T, *et al.* The polymorphism rs763780 in the *IL-17F* gene is associated with response to biological drugs in patients with psoriasis. *Pharmacogenomics* 2015; 16:1723–31
- Quaranta M, Burden AD, Griffiths CE, Worthington J, Barker JN, Trembath RC, Capon F. Differential contribution of CDKAL1 variants to psoriasis, Crohn's disease and type II diabetes. *Genes Immun.* 2009; 10(7): 654-658.
- Rahman P, Siannis F, Butt C, Farewell V, Peddle L, Pellett F, Gladman D. TNFalpha polymorphisms and risk of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2006; 65(7): 919-923.
- Reich K, Hüffmeier U, König IR, Lascorz J, Lohmann J, Wendler J, Traupe H, Mössner R, Reis A, Burkhardt H. TNF polymorphisms in psoriasis: association of psoriatic arthritis with the promoter polymorphism TNF*-857 independent of the PSORS1 risk allele. *Arthritis Rheum.* 2007; 6(6): 2056-2064.
- Roman M, Madkan VK, Chiu MW. Profile of secukinumab in the treatment of psoriasis: current perspectives. *Ther Clin Risk Manag* 2015; 11: 1767-77
- Rooryck C, Barnetche T, Richez C, Laleye A, Arveiler B, Schaeveerbecke T. Influence of FCGR3A-V212F and TNFRSF1B-M196R genotypes in patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab therapy. *Clin Exp Rheumatol.* 2008; 26(2): 340-342.
- Settin A, Hassan H, El-Baz R, Hassan T. Association of cytokine gene polymorphisms with psoriasis in cases from the Nile Delta of Egypt. *Acta Dermatoven APA.* 2009; 18(3): 105-112.
- Suzuki T, Tsutsumi A, Suzuki H, Suzuki E, Sugihara M, Muraki Y, Hayashi T, Chino Y, Goto D, Matsumoto I, Ito S, Miyazawa K, Sumida T. Tristetraprolin (TTP) gene polymorphisms in patients with rheumatoid arthritis and healthy individuals. *Mod Rheumatol.* 2008; 18(5): 472-479.
- Taylor KD, Plevy SE, Yang H, Landers CJ, Barry MJ, Rotter JI, Targan SR. ANCA pattern and LTA haplotype relationship to clinical responses to anti-TNF antibody treatment in Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2001; 120(6): 1347-1355.
- Tutuncu Z, Kavanaugh A, Zvaifler N, Corr M, Deutsch R, Boyle D. Fcy receptor type IIIA polymorphisms influence treatment outcomes in patients with inflammatory arthritis treated with Tumor Necrosis Factor α -blocking agents. *Arthritis Rheum.* 2005; 52(9): 2693-2696.

- Warren RB, Griffiths CE. Future therapeutic directions for the treatment of psoriasis. *Actas Dermosifiliogr.* 2009 Dec;100 Suppl 2:28-31.
- Wu J, Chen F, Zhang X, Li Y, Ma H, Zhou Y, Jin Y, Wang H, Bai J, Zhang G, Fu S. Association of MIF promoter polymorphisms with psoriasis in a Han population in northeastern China. *J Dermatol Sci.* 2009; 53: 212-215.
- Wu J, Ren X, Zhang X, Li C, Li Y, Ma H, Zhou Y, Jin Y, Chen F, Bai J, Fu S. The vascular endothelial growth factor +405 G/C polymorphism in psoriasis. *J Dermatol Sci.* 2010; 57(1): 62-63.
- Zervou MI, Goulielmos GN, Castro-Giner F, Tosca AD, Krueger-Krasagakis S. STAT4 gene polymorphism is associated with psoriasis in the genetically homogeneous population of Crete, Greece. *Hum Immunol.* 2010; 70: 738-741.

ANEXO I

HOJA DE INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO INFORMADO

“BÚSQUEDA DE MARCADORES GENÉTICOS PREDICTORES DE RESPUESTA A NUEVOS FÁRMACOS EN EL TRATAMIENTO DE LA PSORIASIS.”

Servicios de Dermatología y Farmacología Clínica. Hospital Universitario de la Princesa.

Le proponemos participar en un proyecto de investigación que estamos realizando varios dermatólogos de los hospitales de España. El objetivo de este proyecto es buscar una relación entre los genes que tiene cada persona, la forma de responder a los fármacos y su tolerancia. Un gen es una estructura que existe dentro de nuestras células y define los caracteres hereditarios que hacen que cada uno de nosotros seamos diferentes.

Si decide participar se le extraerá una muestra de sangre de unos 4 ml que se hará coincidir con otras extracciones para no tener que pincharle simplemente por este estudio. La muestra será codificada (identificada con un número sin que figuren datos personales) y se almacenará en un congelador en el Servicio de Farmacología Clínica en el Hospital de la Princesa, al que sólo tendrán acceso los miembros de este Servicio hasta su agotamiento. La muestra se incluirá en una colección de muestras que está registrada en el Instituto de Salud Carlos III (Referencia: C0002402). Las muestras (sin ningún dato identificativo) se enviarán al Centro Nacional de Genotipado, donde serán destruidas después de realizar los análisis previstos en este estudio. En esta muestra solamente se van a determinar genes que pueden estar implicados en la respuesta del organismo a los fármacos utilizados para el tratamiento de la psoriasis y su toxicidad.

Además se van a recoger datos de su historia clínica como edad, sexo y fármacos que ha recibido y cómo ha respondido a ellos. Sus datos codificados serán incorporados a un archivo informático radicado en este Hospital y analizados posteriormente.

La participación en este estudio no supone ningún riesgo para usted porque no se va a modificar su asistencia médica, y tampoco es previsible que le proporcione ningún beneficio concreto. En el momento actual los genes analizados en este estudio no se han relacionado con el riesgo de desarrollar enfermedades, pero no sabemos si en el futuro se puede encontrar alguna relación.

Los resultados obtenidos no serán útiles para un paciente concreto en la actualidad, ni le proporcionarán ningún beneficio adicional; únicamente aumentará nuestro conocimiento sobre su enfermedad y los factores que determinan una mejor o peor respuesta a los diversos tratamientos, por lo que quizás pueda ser de utilidad para otros pacientes con psoriasis crónica en placas de moderada a grave.

Si los resultados obtenidos tuviesen trascendencia para usted o sus familiares, le informaremos de los mismos, proporcionándole el consejo genético adecuado, según lo establecido en el artículo 47 de la Ley de Investigación Biomédica 15/2007. Sería conveniente que en este caso usted informe a sus familiares.

Debe usted saber que también se respetará su derecho a conocer los resultados o a decidir que no se le comuniquen los datos genéticos. No obstante, cuando esta información, según criterio del médico responsable, sea necesaria para evitar un grave perjuicio para su salud o la de sus familiares biológicos, se informará a un familiar próximo o a un representante, previa consulta con el comité de ética. En todo caso, la comunicación se limitará exclusivamente a los datos necesarios para esta finalidad. Aunque los resultados sean publicados, no se revelará su identidad. En todo momento se respetará su confidencialidad de acuerdo a la Ley Orgánica de Protección de Datos 15/1999. Usted tiene la posibilidad de ejercitar los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición sobre sus datos, para ello puede ponerse en contacto con los investigadores responsables del estudio, el Dr. Esteban Daudén Tello del servicio de dermatología del Hospital Universitario de La Princesa.

Finalmente, debe saber que usted es libre de decidir si quiere participar en este estudio, sin que se vea perjudicada su atención médica por ello. Además, podrá retirar su consentimiento en cualquier momento sin necesidad de tener que dar explicaciones y sin ningún perjuicio en su atención sanitaria. Si decide retirar su consentimiento después de habernos facilitado la muestra de sangre, tiene que avisarnos para que su muestra sea destruida. No obstante, no se destruirán los datos que hayan sido obtenidos hasta entonces.

Si tiene alguna duda sobre la información que acaba de leer, pregunte al médico que le ha facilitado esta hoja. Si en el futuro surge algún problema relacionado con el estudio, puede contactar con su médico o con los investigadores del estudio (Dr. Esteban Daudén del Servicio de dermatología, teléfono Teléfono: 915202200 Extensión 15450).

Nombre del participante: _____ Firma y Fecha

Nombre del investigador: _____ Firma y Fecha

Este documento se firmará por duplicado quedándose una copia el investigador y otra el paciente

ANEXO II



DEPARTAMENTO
DE MEDICAMENTOS
DE USO HUMANO

DESTINATARIO:

D^a M^a CARMEN OVEJERO BENITO
HOSPITAL DE LA PRINCESA
SERVICIO DE DERMATOLOGÍA
C/ DIEGO DE LEÓN, 62
28006 - MADRID

Fecha: 12 de mayo de 2017

REFERENCIA: ESTUDIO EDT-SIA-2017-02

ASUNTO: NOTIFICACIÓN DE RESOLUCION DE CLASIFICACIÓN DE ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLÓGICO

Adjunto se remite resolución de clasificación sobre el estudio titulado "Búsqueda de marcadores genéticos predictores de respuesta a nuevos fármacos en el tratamiento de la psoriasis", con código EDT-SIA-2017-02

CORREO ELECTRÓNICO

farmacoepi@aemps.es



MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS
SOCIALES E IGUALDAD
REGISTRO AUXILIAR
AGENCIA E. DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS
SANITARIOS
SALIDA

N. de Registro: 7580 / RG 13570
Fecha: 18/05/2017 12:42:46

C/CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8
28022 MADRID



MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD



agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios

DEPARTAMENTO
DE MEDICAMENTOS
DE USO HUMANO

ASUNTO: RESOLUCIÓN DEL PROCEDIMIENTO DE CLASIFICACIÓN DE ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLÓGICO

DESTINATARIO: D^a M^a CARMEN OVEJERO BENITO

Vista la solicitud-propuesta formulada con fecha **11 de mayo de 2017**, por **D^a M^a CARMEN OVEJERO BENITO**, para la clasificación del estudio titulado **“Búsqueda de marcadores genéticos predictores de respuesta a nuevos fármacos en el tratamiento de la psoriasis”**, con código **EDT-SIA-2017-02** y cuyo promotor es **Dr. ESTEBAN DAUDÉN TELLO**, se emite resolución.

El Departamento de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), de conformidad con los preceptos aplicables, ⁽¹⁾ **RESUELVE** clasificar el estudio citado anteriormente como **“Estudio Posautorización con Otros Diseños diferentes al de seguimiento prospectivo”** (abreviado como EPA-OD).

Para el inicio del estudio no se requiere la autorización previa de ninguna autoridad competente (AEMPS o CCAA)⁽²⁾. No obstante, salvo que haya sido presentada para la clasificación del estudio, el promotor deberá remitir a la AEMPS ⁽³⁾ la siguiente documentación antes del inicio del estudio:

- Protocolo completo (una copia en papel y otra en formato electrónico), incluidos los anexos, y donde conste el número de pacientes que se pretenden incluir en España, desglosado por Comunidad Autónoma.
- Dictamen favorable del estudio por un CEIC acreditado en España.

CORREO ELECTRÓNICO

farmacoepi@aemps.es

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8
28022 MADRID

Contra la presente resolución que pone fin a la vía administrativa podrá interponerse Recurso Potestativo de Reposición, ante la Directora de la Agencia, en el plazo de un mes a contar desde el día siguiente a aquel en que tenga lugar la notificación de la presente resolución. ⁽⁴⁾

Madrid, a 12 de mayo de 2017

EL JEFE DE DEPARTAMENTO DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO

César Hernández García

 agencia española de medicamentos y productos sanitarios
Depo. Instituto de Medicamentos de Uso Humano
División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia

¹ Son de aplicación al presente procedimiento la Ley 39/2015, de 1 de octubre, del Procedimiento Administrativo Común de las Administraciones Públicas; la Ley 14/2000, de 29 de diciembre, de medidas fiscales, administrativas y de orden social; Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios; Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos; el Real Decreto 1275/2011, de 18 de septiembre, por el que se crea la Agencia estatal "Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios" y se aprueba su estatuto; el Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano y la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios posautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano.

² De acuerdo con la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre

³ Los documentos se enviarán a la siguiente dirección postal: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia. Parque Empresarial "Las Mercedes", Edificio 8. C/ Campezo, 1. 28022 Madrid.

⁴ De conformidad con lo dispuesto en la Ley 39/2015, de 1 de octubre, o Recurso Contencioso-Administrativo ante el Juzgado Central de lo Contencioso-Administrativo de Madrid, en el plazo de dos meses contados desde el día siguiente al de la notificación de la presente resolución, de conformidad con la Ley 29/1998, de 13 de Julio, reguladora de la Jurisdicción Contencioso-Administrativa, sin perjuicio de poder ejercitar cualquier otro recurso que se estime oportuno. En caso de interponerse recurso de reposición no podrá interponerse recurso contencioso-administrativo hasta la resolución expresa o presunta del primero.

ANEXO III



Hospital Universitario
de La Princesa

Comunidad de Madrid

SaludMadrid

INFORME DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS

Dña. M^a del Mar Ortega Gómez, secretaria del Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos del Hospital Universitario de la Princesa

Certifica

Que este Comité ha evaluado la propuesta del **Dr. Esteban Dauden (Servicio de Dermatología, del Hospital Universitario de la Princesa)**, para que se realice el estudio observacional clasificado por la AEMPS como EPA-OD y con código EDT-SIA-2017-02, titulado: **Búsqueda de marcadores genéticos predictores de respuesta a nuevos fármacos en el tratamiento de la psoriasis; versión: 1 de fecha 01/03/2017** y considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.

La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Son adecuados tanto el procedimiento previsto para obtener la Hoja de información al paciente y consentimiento informado como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el estudio.

El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

Y que este Comité acepta que dicho estudio sea realizado por el **Dr. Esteban Dauden (Servicio de Dermatología)** como investigador principal en el **Hospital Universitario de la Princesa**.

Lo que firmo en **Madrid** a **13 de julio de 2017**


Fdo: **Dra. M^a del Mar Ortega Gómez**
SECRETARIA DEL C.E.I.m.

COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS

Dña. M^a del Mar Ortega Gómez, secretaria del Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos del Hospital Universitario de la Princesa

Certifica

Que el estudio observacional clasificado por la AEMPS como **EPA-OD** y con código **EDT-SIA-2017-02**, titulado: **Búsqueda de marcadores genéticos predictores de respuesta a nuevos fármacos en el tratamiento de la psoriasis; versión: 1 de fecha 01/03/2017** y cuyo investigador principal es el **Dr. Esteban Dauden (Servicio de Dermatología)** en el **Hospital Universitario de la Princesa**:

Que en la fecha de aprobación de dicho estudio la composición del CEIm era la siguiente:

| | |
|-----------------|---|
| Presidente: | Francisco Abad Santos (Farmacólogo Clínico, Servicio de Farmacología Clínica; miembro de la Comisión de Investigación) |
| Vicepresidente: | Dolores Ochoa Mazarro (Médico especialista en Farmacología Clínica) |
| Secretario: | M ^a del Mar Ortega Gómez (especialista en Inmunología Clínica; Instituto de Investigación Sanitaria Hospital La Princesa) |
| Vocales: | Carmen del Arco Galán (Médico con labor asistencial, Servicio de Urgencias) Alba Serrano Ruiz (Licenciada en Farmacia, Responsable del Dpto. Ensayos Clínicos, Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital Universitario de la Princesa) Andrés López Romero (Médico de Atención Primaria, Subdirector Médico de la Gerencia de Atención Primaria del Área 2) Concepción Martínez Nieto (Farmacéutica, Especialista en Farmacia Hospitalaria) Eduardo Sánchez Sánchez (especialista en Medicina Interna, Subdirector Médico) Enrique Alday Muñoz (Médico con labor asistencial, Servicio de Anestesia y Reanimación) Carolina Pozuelo González (Farmacéutica de Atención Primaria Dirección Asistencial Centro de La Comunidad de Madrid.). Ramón Colomer Bosch (Médico con labor asistencial, Jefe de Servicio de Oncología Médica) Santos Castañeda Sanz (Médico especialista en Reumatología) José María Galván Román (Médico especialista en Medicina Interna, miembro del Comité de Ética Asistencial) |

Concepción Paloma Menéndez González (representante de pacientes, no perteneciente a la institución, ajeno a las profesiones sanitarias)
José Luis Muñoz de Nova (Médico especialista en Cirugía General)
Amelia Rodríguez Nogueiras (Diplomada Universitaria en Enfermería)

Que durante la evaluación de este estudio existía quorum suficiente para tomar decisiones de acuerdo a nuestros Procedimientos Normalizados de Trabajo.

Que este Comité ha sido acreditado por el Servicio de Control Farmacéutico y Productos Sanitarios de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios de la Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid (resolución de renovación de acreditación de fecha 04-11-13).

Lo que firmo en **Madrid a 13 de julio de 2017**



Fdo: **Dra. M^ª del Mar Ortega Gómez**
SECRETARIA DEL C.E.I.m.