

ÁMBITO REGULADOR

ÓRGANO OFICIAL REGULADOR
CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE MEDICAMENTOS,
EQUIPOS Y DISPOSITIVOS MÉDICOS

EDICIÓN ORDINARIA

LA HABANA 24/04/2018

AÑO XIX

NÚMERO: 00-318

SUSCRIPCIÓN: ambitor@cecmed.cu

ISSN 1684-1832

INFORMACIÓN A LOS LECTORES: En esta edición de nuestro Boletín se publica lo siguiente:

Contenido	Pág.
RESOLUCIÓN No. 75/2018: Aprueba y pone en vigor la Guía para la realización de estudios farmacogenómicos durante el desarrollo de los medicamentos.....	1
GUÍA PARA LA REALIZACIÓN DE LOS ESTUDIOS FARMACOGENÓMICOS DURANTE EL DESARROLLO DE LOS MEDICAMENTOS	2
1. Generalidades	2
2. Términos y definiciones	2
3. Requisitos reguladores	3
3.1 Recepción, codificación y almacenamiento de las muestras.	3
3.2 Biomarcadores genómicos.....	4
3.3 Ética de la investigación.	4
3.4 Desarrollo clínico de medicamentos.	5
3.5 Información médico terapéutica.	6
4. Bibliografía	6
Anexo 1. Propuesta de Consentimiento informado para los estudios farmacogenómicos.	8
Anexo 2. Diagrama de flujo de los estudios farmacogenómicos para el desarrollo de medicamentos.	10

REPÚBLICA DE CUBA
MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA
CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE
MEDICAMENTOS, EQUIPOS Y DISPOSITIVOS MÉDICOS
CECMED

RESOLUCIÓN No. 75/2018

POR CUANTO: Por Resolución No. 153 de fecha 27 de junio del año 2011, emitida por el Ministerio de Salud Pública, se creó el Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos, en forma abreviada CECMED.

POR CUANTO: Por Resolución No. 165 de fecha 14 de abril del año 2014, emitida por el Ministerio de Salud Pública, se aprobaron y pusieron en vigor la misión y las funciones que rigen el funcionamiento del CECMED, disponiendo en su RESUELVO SEGUNDO, apartados 1 “establecer las disposiciones legales, técnicas y administrativas para el ejercicio de las funciones de regulación, fiscalización y vigilancia de productos y servicios para la salud humana así como su implementación, revisión y actualización sistemática en

correspondencia con la política nacional y la práctica internacional” y 2 “participar en la formulación de las políticas, iniciativas legislativas y normativas en las materias del alcance de su competencia”.

POR CUANTO: Por Resolución No. 128 de fecha 20 de noviembre del año 2008, se aprobó y puso en vigor la Regulación No. 21 *Requisitos para la autorización y modificación de ensayos clínicos*, con el objetivo de perfeccionar las investigaciones clínicas, tanto para conocer su perfil farmacológico, como para demostrar la seguridad y eficacia de los medicamentos.

POR CUANTO: En correspondencia al desarrollo alcanzado por la industria farmacéutica en el país, así como las nuevas tendencias de la práctica aplicada por otras Autoridades Reguladoras Internacionales, con respecto a la gran variabilidad interindividual en la respuesta a los medicamentos, tanto en lo referente a la efectividad como a la toxicidad y su relación con el perfil genético de los pacientes, es necesario elaborar una guía con recomendaciones para la realización de estudios farmacogenómicos, por las instituciones científicas de investigación que estén relacionadas con la misma y que complementen lo establecido en la regulación mencionada en el POR CUANTO anterior.

POR TANTO: En el ejercicio de las facultades y atribuciones que me están conferidas, por Resolución No. 155 de fecha 27 de junio del año 2011, del Ministerio de Salud Pública,

RESUELVO

PRIMERO: Aprobar y poner en vigor la *Guía para la realización de estudios farmacogenómicos durante el desarrollo de los medicamentos*, que se adjunta a la presente resolución.

SEGUNDO: La presente Resolución entrará en vigor a partir de la fecha de su firma.

COMUNÍQUESE a BioCubaFarma, a los Centros de Investigación-Producción de la Industria Biofarmacéutica, Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos (CENCEC), Centro de Investigación y Desarrollo de los Medicamentos (CIDEM), Instituciones de Salud, Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB), Centro de Inmunología Molecular (CIM), Instituto Finlay y a cuantas personas naturales o jurídicas proceda.

Regístrese y archívese un original en el protocolo de resoluciones de la Asesoría Jurídica del Centro, desde el que se emitirán las copias fieles que sean menester.

PUBLÍQUESE en el Ámbito Regulador, órgano oficial del CECMED, para su general conocimiento.

DADA en La Habana, a los 18 días del mes de abril del año 2018.

“Año 60 de la Revolución”.

Dr. Rafael B. Pérez Cristíá
Director General

GUÍA PARA LA REALIZACIÓN DE LOS ESTUDIOS FARMACOGENÓMICOS DURANTE EL DESARROLLO DE LOS MEDICAMENTOS

1. GENERALIDADES

La cuantía y complejidad de los estudios clínicos que se ejecutan en el país, a partir del acelerado desarrollo de la Industria Biofarmacéutica, han condicionado una etapa superior para el perfeccionamiento de las investigaciones clínicas en los seres humanos. La Resolución Ministerial No. 178 de Octubre de 1991 dispone que a los efectos de garantizar la seguridad, protección, derechos y beneficios de los sujetos (voluntarios sanos y pacientes) que intervienen en los ensayos clínicos en Cuba, el Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED) es la autoridad competente encargada de evaluar y autorizar el inicio de cada uno de los ensayos clínicos que se planifiquen o propongan durante la estrategia de evaluación clínica en el desarrollo de un producto en investigación y de realizar inspección a los ensayos clínicos en cualquiera de sus etapas (planificación, ejecución y/o finalizado).

Existe una gran variabilidad interindividual en la respuesta a los medicamentos, tanto en lo referente a su efectividad como toxicidad, de forma que diferentes pacientes responden de manera diversa a una misma medicación. Las evidencias demuestran que esta variabilidad está relacionada con el genotipo de los pacientes. Estas variaciones genéticas pudieran estar relacionadas con la disponibilidad del medicamento (farmacocinética) o la acción del medicamento (farmacodinamia). El rápido desarrollo de la farmacogenómica ha llevado a las agencias reguladoras a tomar conciencia de la necesidad cada vez mayor de reglamentar estos aspectos.

Las agencias reguladoras principales del mundo: Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos, Health Canadá (Canadá), de Europa, European Medicines Agency (EMA) y la Agencia de Medicamentos y dispositivos médicos de Japón (PMDA), tienen desarrolladas guías sobre la temática así como la Conferencia Internacional de Armonización sobre requerimientos técnicos para el registro de medicamentos de uso humano, (ICH) y otras iniciativas y organizaciones de carácter internacional y la Organización Mundial de la Salud (OMS) están siguiendo el desarrollo en esta área.

Considerando la utilidad de la farmacogenómica y la farmacogenética en la ejecución de ensayos clínicos con productos novedosos, así como en la realización de estudios a nivel poblacional en el país, que demuestren la variabilidad en la respuesta a medicamentos (eficacia y toxicidad) en base a la caracterización genotípica y fenotípica de determinadas enzimas del metabolismo, transportadores, receptores, canales iónicos, entre otros biomarcadores, esta disposición reguladora tiene como objetivo brindar la guía para la realización de estudios

farmacogenómicos y farmacogenéticos durante el desarrollo de los medicamentos de la industria farmacéutica nacional.

Este documento va dirigido a todas las instituciones científicas, que desarrollan e investigan el uso de los medicamentos en nuestro país, a los profesionales que participan en la planificación y ejecución de los ensayos clínicos, así como en la obtención de información y datos clínicos que serán incluidos en los expedientes que se elaboran para la solicitud de Registro de un medicamento. Sus principios son aplicables a cualquiera de las etapas de la investigación clínica de medicamentos, lo cual incluye previo y durante la comercialización, además para el estudio de grupos poblacionales.

Esta disposición será de gran utilidad para el fortalecimiento de la evaluación clínica de medicamentos en el CECMED en cualquiera de sus ámbitos, es decir, ya sea para la autorización de ensayos clínicos que contemplen estos estudios farmacogenómicos o la evaluación de expedientes de registro de productos novedosos. La guía complementará la Regulación 21-2008 *Requisitos para la Autorización y Modificación de Ensayos Clínicos* la cual establece las pautas para el autorizo y modificación de todos los ensayos clínicos para el desarrollo de medicamentos en el país, además servirá de apoyo para la Regulación 27-2002 *Requerimientos para ensayos clínicos fase I y II con productos en investigación nacionales destinados al tratamiento del Cáncer y Sida* y la Regulación 18-2007 *Requerimientos para Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia*. La 27-2002 está relacionada con el cáncer y el SIDA y estas dos patologías son las que tienen mayor cantidad de ensayos clínicos autorizados y biomarcadores aprobados en agencias reguladoras de referencia como la FDA y la EMA. En el caso de la Regulación de Estudios de Bioequivalencia, esta guía sería de gran utilidad ya que conocer mediante los ensayos farmacogenómicos, la capacidad enzimática metabólica de los sujetos para el medicamento en estudio, sería esencial para el análisis de la seguridad y eficacia del medicamento y la generalización de los resultados del estudio de bioequivalencia en las poblaciones.

Esta disposición no es aplicable a otras disciplinas como proteómica, metabolómica y toxicogenómica. Este documento permitirá establecer una metodología y/o recomendaciones para la realización de evaluaciones farmacogenómicas y farmacogenéticas a las instituciones científicas, así como a la industria farmacéutica nacional y el alcance está dirigido a todas las entidades que investigan, desarrollan y producen todos los medicamentos (productos biológicos, naturales y sintéticos) metabolizados por enzimas, transportadores, canales iónicos, vías de transducción de señales y dianas farmacológicas polimórficas implicadas en la respuesta del fármaco.

Los acápites de esta disposición normativa han sido elaborados haciendo énfasis en el cumplimiento de las Buenas Prácticas tanto clínicas como farmacogenómicas y ajustándose a lo establecido en las guías de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH, siglas en Inglés) para el tema, algunos de los elementos considerados en ICH E-15 han sido incluidos tanto en los acápites de términos y definiciones, así como en los requisitos reguladores (codificación de la muestra).

2. TÉRMINOS Y DEFINICIONES.

A los efectos de la disposición se entenderá por:

- 2.1 Ácido desoxirribonucleico:** Es la base química de la herencia genética que coordina y dirige la función de la célula. Responsable de transmitir los caracteres biológicos de padres a hijos en los procesos reproductivos (ADN).
- 2.2 Ácido ribonucleico:** Ácido que interviene junto al ADN en la síntesis de proteínas y del traslado de la información genética del ADN (ARN).
- 2.3 Alelos:** Formas alternativas de un mismo gen, que se diferencian en su secuencia y que se pueden manifestar en modificaciones concretas de su función (producen variaciones en características heredadas, ejemplo, el color de ojos o el grupo sanguíneo). Dado que la mayoría de los mamíferos son diploides (23 pares de cromosomas), cada par de alelos se ubica en igual locus o lugar del cromosoma.
- 2.4 Biomarcador genómico:** Indicador de las características medibles del ADN y ARN del proceso biológico normal, el proceso patogénico y la respuesta a la terapéutica u otra intervención. Tomado de ICH E-15. *Definition for genomic biomarkers, pharmacogenomics, pharmacogenetics, genomic data and simple coding categories.*
- 2.5 Biobanco:** Organización sin ánimo de lucro cuya misión, es custodiar muestras humanas y ponerlas a disposición de los investigadores para la realización de proyectos científicos con el fin de ayudar al avance del conocimiento en biomedicina.
- 2.6 Cromosomas:** Son estructuras localizadas en el núcleo de casi todas las células constituidas por ácido desoxirribonucleico.
- 2.7 Farmacogenómica:** Estudio de las variaciones de las características del ADN y ARN (estructura genómica y expresión génica) relacionadas con la respuesta a los medicamentos. También estudia la expresión de los genes (FGO). Tomado de ICH E-15. *Definition for genomic biomarkers, pharmacogenomics, pharmacogenetics, genomic data and simple coding categories.*
- 2.8 Farmacogenética:** Es una rama de la Farmacogenómica que se encarga del estudio de las variaciones en la secuencia del ADN relacionada con la respuesta a los medicamentos (FGT). Tomado de ICH E-15. *Definition for genomic biomarkers, pharmacogenomics, pharmacogenetics, genomic data and simple coding categories.*
- 2.9 Gen:** Unidad de información hereditaria que se compone de ADN. Este material constituye la estructura de los cromosomas y es considerado como vehículo de la herencia biológica.
- 2.10 Genoma:** Conjunto de información genética de un individuo o de una especie, contenida en los cromosomas y que se transmite a los descendientes.
- 2.11 Mutación:** Alteraciones genéticas raras, las cuales se encuentran en \leq del 1 % de la población.

2.12 Muestra biológica: Material proveniente de tejidos o fluidos (sangre, orina, materia fecal, líquido cefalorraquídeo, semen, saliva, sudor, líquido amniótico y otros) obtenido para su análisis. Los resultados obtenidos ayudan al diagnóstico, pronóstico y tratamiento de las enfermedades.

2.13 Nucleótidos: Son las subunidades básicas de ADN. Se representan con las letras, (U, A, T, G, C) Uracilo, Adenina, Timina, Guanina, Citosina, respectivamente.

2.14 Polimorfismo de un nucleótido: Es la modificación de un nucleótido en la cadena de ADN, ocurre en \geq del 1 % de la población es la variación genética más frecuente. En el documento, cuando se mencione este término, se refiere a enzimas, receptores y transportadores polimórficos.

2.15 Respuesta al medicamento: Incluye el proceso de absorción, disposición (farmacocinética), efectos del medicamento (farmacodinamia) y eficacia y eventos adversos del medicamento.

3. REQUISITOS REGULADORES

3.1 Recepción, codificación y almacenamiento de las muestras.

La investigación farmacogenómica y farmacogenética depende del uso de muestras biológicas para generar los datos, el material genético es susceptible de múltiples evaluaciones por lo que la codificación de las muestras es importante, ofreciendo protección y privacidad al paciente. El tratamiento de las muestras contemplará que:

- Las muestras y los datos obtenidos deben ser recepcionados o recibidos por el personal responsable de esta actividad, plasmando la recepción en un registro habilitado para esto, el cual muestre trazabilidad hasta que culmine el estudio.
- Deben ser bien identificadas las muestras ya sea con códigos asignados aleatoriamente u otro tipo de identificación, por ejemplo, el carné de identidad.
- Los datos deben ser directamente trazables con el sujeto. Las muestras serán caracterizadas acorde con los parámetros establecidos por cada laboratorio y deben ser conservadas en los Biobancos de las instituciones que realizan el estudio en cuestión, la organización, objetivos y medios disponibles del biobanco deben justificar su interés biomédico.
- Se debe establecer el tiempo de permanencia de las mismas, mantener un registro de actividades del biobanco, garantizar la calidad, seguridad y trazabilidad de los datos y muestras biológicas almacenadas al igual que los procedimientos asociados al funcionamiento del biobanco.
- Las muestras deben ser almacenadas mientras dure el desarrollo clínico del medicamento. En el caso de la fijación de los tejidos, se debe considerar la influencia del proceso de fijación sobre la presencia de ácidos

nucleicos, estabilidad y extracción del tejido fijado en aras de garantizar la integridad de los ácidos nucleicos.

- f) En caso que se necesite transportar la muestra debe realizarse en condiciones apropiadas de temperatura, de existir alguna desviación debe ser documentada.
- g) Los Biobancos deben contar con una constitución, estructura y funcionamiento y el personal encargado del manejo del biobanco debe tener una designación oficial. El control en la obtención, almacenamiento y uso de las muestras biológicas y los datos asociados a ellas, le permitirá al donante ejercer derechos, como el de autonomía o el de la protección de datos personales.

En los estudios farmacogenómicos las muestras y los datos pueden ser identificados en 4 categorías generales: (Tomado de ICH E-15. "Definition for genomic biomarkers, pharmacogenomics, pharmacogenetics, genomic data and simple coding categories").

- a) Identificado: Estas muestras se identifican con el nombre, números de identificación como el seguro social, código de las pólizas de seguro, esto ofrece protección al sujeto
- b) Codificado: Los datos y muestras codificados son marcados con al menos un código único y no tiene ninguna identificación personal, estas muestras pueden tener una única o una doble identificación, el doble marcaje le confiere una confidencialidad adicional, el segundo código se une al primer código por una clave. Se puede seguir al sujeto por el uso de ambos códigos.
- c) Anonimizado: La muestra tiene inicialmente un código único o doble, pero la unión entre la identificación del sujeto y el o los códigos, es eliminada posteriormente por lo que se pierde trazabilidad, esto se realiza para evitar la re identificación del sujeto.
- d) Anónimo: Los datos y muestras anónimos nunca son marcados con identificación personal por lo que no existe trazabilidad entre los datos y muestras con los sujetos individuales.

3.2 Biomarcadores genómicos.

En el desarrollo de los medicamentos los biomarcadores pueden tener influencia en la selección del paciente, estratificación de la estrategia de tratamiento o grupos de pacientes, los biomarcadores son útiles para la evaluación primaria del efecto del tratamiento incluyendo las reacciones adversas y el pronóstico.

Los biomarcadores se clasifican teniendo en cuenta el papel que juegan en el desarrollo de las enfermedades y su tratamiento:

- Marcadores diagnósticos: Permiten el diagnóstico de enfermedades.
- Marcadores predictivos: Permiten conocer si un tratamiento será o no efectivo en un paciente determinado.

- Marcadores pronósticos: Son aquellos que se correlacionan con el resultado o el pronóstico de la enfermedad en pacientes tratados o no tratados.

El solicitante debe mostrar si los biomarcadores han sido reconocidos o calificados por alguna agencia reguladora de referencia o regional.

En caso de que los biomarcadores no hayan sido reconocidos, debe tener en cuenta los siguientes parámetros para la elección de un biomarcador:

- 3.2.1 Factores preanalíticos (tipo de muestra, selección de criterios del sujeto o paciente, condiciones y preparación del muestreo).
- 3.2.2 Factores analíticos (evaluación del protocolo, calibración y controles de calidad, software, algoritmos usados para la interpretación de los resultados y la implementación de las variables a medir).
- 3.2.3 Factores post analíticos (manejo de los datos y el procesamiento, disponibilidad de datos relevantes publicados, estudios comparativos con estándar relevantes si están disponibles).

Para validar el desarrollo de un ensayo para un biomarcador farmacogenómico, puede apoyarse en la Regulación de validación de métodos analíticos vigente, emitida por el CECMED. Deben reflejar la utilidad real y la trazabilidad acorde con su uso.

Como parte del diseño el solicitante pudiera utilizar un kit diagnóstico reconocido por agencias reguladoras de referencia (FDA, EMA) para la evaluación farmacogenómica.

Esta disposición no exige el uso de los biomarcadores genómicos para el desarrollo de medicamentos.

3.3 Ética de la investigación.

Los Comités de Ética encargados de revisar y aprobar los protocolos de ensayos clínicos, relacionados con las evaluaciones genómicas, deben realizar una valoración sobre el uso de biomarcadores y las implicaciones para la población objeto de estudio.

En el caso que el Comité de Ética no cuente con expertos en farmacogenética, deben consultar a expertos en esta disciplina. La investigación debe fundamentarse en los 4 principios éticos aceptados en la Declaración de Helsinki:

- Respeto a las personas (autonomía y protección del que no la posee, para lo cual es fundamental la obtención del consentimiento informado).
- Beneficencia (aumentar al máximo los beneficios y disminuir al mínimo los riesgos).
- No maleficencia (no hacer daño).
- Justicia (distribuir con equidad los beneficios y riesgos de la investigación para lo que se deben definir bien los criterios de inclusión y exclusión de los pacientes).

Además deben tenerse en cuenta los siguientes aspectos:

- El consentimiento informado debe ser elaborado acorde con las Regulaciones de Buenas Prácticas Clínicas vigentes.
- Se debe reflejar la participación voluntaria en la investigación.
- El consentimiento siempre debe ser proporcionado por escrito al paciente y deberá ser independiente del elaborado para los procedimientos clínicos, indicando que la negativa a participar en el estudio farmacogenético no modificará la calidad de la asistencia médica.
- Si el estudio es un subestudio de un ensayo clínico, el paciente debe tener la posibilidad de decidir si participa solamente en el ensayo clínico.
- Se debe solicitar permiso al paciente para que la muestra se utilice para investigaciones futuras, habitualmente de forma anónima.
- Se debe explicar al paciente que si retira su consentimiento la muestra será destruida, pero es importante indicarle que esto solo será posible si avisa antes de que la muestra sea anonimizada, especificando en qué momento ocurrirá esto.
- Los pacientes deben conocer el alcance positivo y negativo de los resultados del estudio relacionado directamente con estas disciplinas, en el caso que las muestras pasen a un banco de material genético, debe quedar plasmado en el Consentimiento informado que finalidad tendrá su muestra.
- El consentimiento debe transmitir seguridad al paciente y beneficio terapéutico, cualquiera sea el resultado del estudio.

Como parte de este documento se adjunta una propuesta de un modelo de consentimiento para este tipo de estudio. (Anexo 1).

3.4 Desarrollo clínico de medicamentos.

La farmacogenómica y la farmacogenética serán aplicables a las actividades de desarrollo de medicamentos transitando por las distintas fases del ensayo clínico. En el Anexo 2 del documento se muestra un flujograma sobre los estudios farmacogenómicos durante el desarrollo de los medicamentos.

Fase I (inicial o exploratoria).

La posibilidad de la influencia genética sobre la farmacocinética del medicamento debe ser considerada tempranamente en el programa de la Fase I, cuando los resultados de los estudios *in vitro* muestran la participación de una enzima polimórfica funcionalmente conocida. Estos datos se deben tener en cuenta para la población seleccionada para la primera administración en humanos.

Fase I (exploratoria posterior).

En esta fase, se estima la contribución relativa de la enzima polimórfica identificada en los experimentos farmacocinéticos *in vivo* de un medicamento o del metabolito activo. Además si se conoce algún transportador polimórfico, el mismo es importante para el aclaramiento del medicamento, por lo que en esta fase se pueden incluir marcadores farmacodinámicos. Se debe genotipar (caracterización del genotipo) la población acorde con los

resultados *in vitro* si los mismos indican que más del 50 % del compuesto activo es eliminado por una única enzima polimórfica *in vivo* o si más del 25 % es eliminada *in vivo*. Esta fase brinda los primeros elementos de seguridad del medicamento en el humano.

Fase II.

Si la fase I indica que la farmacogenética influye en la farmacocinética de un medicamento y su posible extensión relevante clínicamente, por ejemplo si más del 25 % del fármaco es metabolizado por una única enzima polimórfica, esto debe ser reflejado en el diseño de los estudios fase II. El objetivo de la fase II debe ser optimizar la selección de la dosis además de verificar la seguridad del producto y el diseño de los estudios fase III, incluyendo la elección sobre la dosificación basada en el genotipo.

Fase III (confirmatoria).

Dependiendo de las consecuencias del polimorfismo para la eficacia y seguridad del medicamento y el conocimiento de las fases anteriores del desarrollo, se diseña la fase III, teniendo en cuenta el genotipo de la población, lo cual pudiera resultar que el desarrollo del medicamento fuese más rápido, eficiente y con menor costo, esto minimizaría los sesgos, por lo que el tamaño de la muestra y la frecuencia genotípica del polimorfismo de interés son factores cruciales durante el diseño del estudio.

En el caso de los estudios farmacogenómicos de fases I y II se consideran exploratorios, debido a que no pretenden proporcionar la evidencia definitiva de seguridad y efectividad necesaria para apoyar la aprobación de fármacos. Sin embargo, los estudios farmacogenómicos permiten proporcionar apoyo al mecanismo de acción del fármaco y ser aplicados en el diseño o análisis de ensayos posteriores, potencialmente mejorando su eficiencia o probabilidad de éxito si el factor genético puede ayudar a predecir la probabilidad y la magnitud de la respuesta. Los análisis genómicos en los ensayos de fase III, en la mayoría de los casos, se considerarán análisis *post hoc* exploratorios de eficacia pero en dependencia del riesgo-beneficio pudieran ser incluidos en el etiquetado. Los estudios farmacogenómicos en ensayos de fase III, también pueden proporcionar información valiosa sobre el efecto de eficacia y seguridad de los efectos genéticos identificados en estudios de fase temprana.

Fase IV (post comercialización).

Los elementos farmacogenómicos fundamentales durante esta etapa están dados por los tipos de biomarcadores genómicos, ya sean los relacionados con los parámetros farmacocinéticos y/o farmacodinámicos, así como los biomarcadores genómicos asociados con el riesgo de toxicidad inducido por el medicamento, otro aspecto importante son las poblaciones especiales o vulnerables (poblaciones pediátricas, geriátricas) dado por la edad y la madurez funcional de los órganos, lo cual puede modular la respuesta del medicamento.

En los ensayos fase IV para la realización de los ensayos farmacogenómicos, se debe demostrar que el polimorfismo se asocia con un rasgo y se refleja en un fenotipo, es decir, que existe asociación genotipo-fenotipo y tiene valor predictivo real de la respuesta farmacológica. Esta fase es de suma importancia ya que el medicamento es administrado a grupos poblacionales aquejados de la patología para la cual se desarrolló y es de gran

relevancia tener en cuenta el criterio riesgo beneficio, ya que el paciente puede estar recibiendo otros medicamentos y la interacción con otro producto medicinal pone en juego la eficacia demostrada en la fase III, dependiendo del polimorfismo que caracterice a los nuevos medicamentos involucrados en el esquema de tratamiento del paciente. Se debe tener en cuenta la minimización del riesgo dependiendo de la posible implicación clínica debido a la interacción con otros medicamentos.

Lo anterior se resume en los siguientes pasos, los cuales deben ser verificados para realizar los ensayos farmacogenómicos:

- Si el medicamento es metabolizado por una enzima que tiene polimorfismo y afecta alguna función.
- Si existe Implicación clínica del polimorfismo.
- La frecuencia del polimorfismo en la población.
- Si lo anterior es relevante evaluar el cambio del medicamento.
- Si no es posible el cambio, prevenir al paciente de posibles Reacciones Adversas a Medicamentos.
- En caso de fallo considerar el monitoreo terapéutico del medicamento en el paciente para determinar metabolizadores ultrarrápidos.

3.5 Información médico terapéutica.

En aras de facilitar el uso racional y optimizar el perfil riesgo beneficio de los medicamentos, el fabricante debe incluir en el resumen de las características del producto (RCP), la información de Farmacogenómica aplicable a las secciones del mismo, de acuerdo con las regulaciones vigentes. En la tabla 1 aparecen las recomendaciones sobre la inclusión en las secciones del RCP de la información farmacogenómica, teniendo en cuenta el genotipo del paciente, biomarcadores, polimorfismos, etc.

4. BIBLIOGRAFÍA

1. Agarwal A, Ressler D, Snyder G, The current and future state of companion diagnostic. Pharmacogenomic and personalized medicine, 2015; (8). 99-110.
2. Aspectos metodológicos y éticos de la farmacogenómica en los ensayos clínicos aleatorizados. Castillejos López MJ, García Sancho MC, Espíndola Torres LM, Padilla Pérez JR. Revista de Investigación Clínica, 2006, 58, 5, 512-524.
3. CECMED. Anexo 1 de las Buenas prácticas de laboratorio. Validación de Métodos Analíticos. 2014.
4. CECMED. Regulación 21-2008 Requisitos para la Autorización y Modificación de Ensayos Clínicos. CECMED.
5. CECMED. Regulación 165-2000. Buenas Prácticas Clínicas en Cuba. Disponible en www.cecmed.cu/reglamentacion/aprobadas.
6. CECMED. Resolución MINSAP No.165/2014; Aprobación de la Misión y Funciones del Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos. Disponible en: www.cecmed.cu/reglamentacion/aprobadas.

7. CECMED. Regulación. 27/2000 Requerimientos para Ensayos Clínicos Fase I y II con Productos en Investigación Nacionales destinados al Tratamiento de Cáncer y SIDA. CECMED 2000. www.cecmed.cu/reglamentacion/aprobadas
8. Clinical Pharmacogenomics; Premarket Evaluation in Early-Phase Clinical Studies and Recommendations for Labeling. FDA. 2013.
9. Clinical Pharmacology Section of Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products Content and format. Guidance for Industry, FDA 2016.
10. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (AMM) – Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. 64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre 2013.
11. Estudios farmacogenéticos: Guía de evaluación para Comité de Ética de Investigación Clínica. Fundamentos científicos y marco legal (I). Med. Clin. 2003; 120: 63-7.
12. EMA. Guideline on the use of pharmacogenetic methodologies in the pharmacokinetic evaluation of medicinal products 2011.
13. EMA. Key aspects for the use of pharmacogenomic methodologies in the pharmacovigilance evaluation of medicinal products. European medicines Agency-2015.
14. EMA. Guideline on good pharmacogenomics practice. European Medicines Agency.2016. Draft.
15. EMA. Concept paper on an addendum on terms and concepts of pharmacogenomics features related to metabolism to the Guideline on the use of pharmacogenetics in the pharmacokinetic evaluation of medicinal products. 2017.
16. ICH. Definition for Genomic Biomarkers, Pharmacogenomics, Pharmacogenetics, Genomic Data and Sample Coding Categories-ICH Topic E-15. 2007.
17. ICH. Guidance for Industry, Biomarkers Related to Drug or Biotechnology Product Development: Context, Structure, and Format of Qualification Submission. E-16, 2011.
18. ICH. Guideline on genomic sampling and management of genomic data E18. 2015.
19. Ingelman-Sundberg M, Sim SC. Pharmacogenetic biomarkers as tools for improved drug therapy; emphasis on the cytochrome P450 system. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2010; 396: 90–4.
20. Malliepard M, Nofziger C, Papaluca M, Zineh I et al. Pharmacogenetics in the evaluation of new drugs: a multiregional regulatory perspective. Nature reviews. 2013; 12, 103-115.
21. OPS. Buenas Prácticas Clínicas. Documento de las Américas. Organización Panamericana de la Salud, 2005.

22. Otsubo Y, Ishiguro A, Uyama Y. Regulatory perspectives on remaining challenges for utilization of pharmacogenomics-guided Drug developments. Perspective. 2013, 14, 195-203.
23. Resolución Ministerial 219/2007 Ministerio de Salud Pública de Cuba. Normas éticas para la Protección de la Información Genética de ciudadanos cubanos que participan en investigaciones o se les realizan diagnósticos asistenciales en las que se accede a datos relativos al individuo y a sus familiares, así como el material biológico a partir del cual puede obtenerse su ADN.

Anexo 1. Propuesta de Consentimiento informado para los estudios farmacogenómicos.

Usted está en todo el derecho de leer detenidamente la información que se describe a continuación; además, puede analizarla si lo considera necesario con sus familiares, amigos y con su médico de familia, antes de decidir su participación o no en la investigación que se le está proponiendo.

Usted ha sido seleccionado como un posible participante en un estudio farmacogenómico, el cual determinará su respuesta al medicamento X, es decir que usted pueda recibir el medicamento sin que este produzca el efecto al tratamiento esperado para su enfermedad, en caso que la respuesta no sea satisfactoria, usted recibirá atención médica de acuerdo al nivel de conocimientos y recursos del país. Además, se valorará la relación riesgo-beneficio con el uso del medicamento, es decir que siempre el beneficio sea superior al riesgo que podrá ocasionarle. Los resultados obtenidos con este estudio pudieran dar lugar en un futuro a que se conozca la respuesta con algunos medicamentos sobre otras enfermedades que pudiera padecer usted. Permítame explicarle algunos conceptos necesarios para su comprensión.

La farmacogenómica estudia la respuesta conjunta de múltiples genes a un medicamento, es decir, la forma en que cada grupo de población y cada individuo en lo particular responden a una medicina en base a su fondo genético. Un gen es un segmento de ADN (ácido desoxirribonucleico) y este a su vez es la base química de la herencia genética que coordina y dirige la función de las células. Todo el ADN de una persona se conoce como el genoma humano.

Con los estudios del genoma humano se conoce que los seres humanos somos semejantes aproximadamente en un 99,9 %; sin embargo, el 0,1 % restante le da a cada persona sus características particulares, así como a los grupos poblacionales, ejemplo los europeos tienen características diferentes de los asiáticos, latinos, africanos. Por lo que estos estudios tienen un gran impacto en la práctica médica habitual, cuando los pacientes no responden a los medicamentos necesitan acudir nuevamente al médico, lo que genera gastos en las familias y para el gobierno que aporta en el cuidado de la salud de las personas. En resumen, estos estudios les permiten a las personas tomar la medicina adecuada, a la dosis necesaria, con el menor riesgo para la salud.

Usted tiene el derecho de aceptar o no la inclusión en este estudio y el uso de su muestra para estudios posteriores.

Las muestras clínicas y su información de salud serán almacenadas en colecciones protegidas de forma segura que pertenecen y son controladas por la institución hospitalaria, al cual puede acceder sólo un número limitado del personal. La información sobre sus muestras se encontrará disponible solamente para los investigadores que estén autorizados a realizar los estudios de investigación y codificadas sin conocer su identidad.

Confidencialidad.

La confidencialidad de su información personal está garantizada. Para proteger la confidencialidad:

- a. Garantizaremos que su archivo de información personal se encuentre separado del archivo que contiene la información obtenida en su muestra clínica y que las relaciones entre estos dos archivos, se aseguren mediante la codificación de todos los identificadores.
- b. Sólo un número limitado de personas puede acceder a los archivos.
- c. Los archivos estarán encriptados (se utilizará un código secreto desconocido para el personal no autorizado) y sólo el personal autorizado podrá acceder.

Naturaleza voluntaria de la participación y el retiro:

La participación es voluntaria. Usted ahora puede decidir no formar parte. También, usted puede acceder al almacenamiento de su material y más tarde decidir que quiere retirarlo del almacenamiento.

Si este es el caso, usted debe llamar al personal del ensayo clínico en el cual usted participa y decirles que quiere desechar su muestra o eliminar cualquier identificador personal.

Entonces ellos desecharán su muestra o eliminarán los identificadores, pero cualquier dato que se haya obtenido de las pruebas de su muestra clínica hasta ese momento permanecerá como parte de la investigación.

El retiro del estudio no lo perjudicará de seguir recibiendo la asistencia médica.

Dándome la oportunidad de hacer cuantas preguntas sean necesarias para mi total comprensión y obteniendo respuestas satisfactorias e información suficiente; decido estar de acuerdo en participar en esta investigación, bajo las condiciones descritas.

Recibo una copia de esta Declaración de Consentimiento Informado

(Nombre y apellidos del paciente)

Firma _____ Fecha _____

(Nombre y apellidos del familiar o testigo)

Firma _____ Fecha _____

(Nombre y apellidos del investigador responsable)

Firma _____ Fecha _____

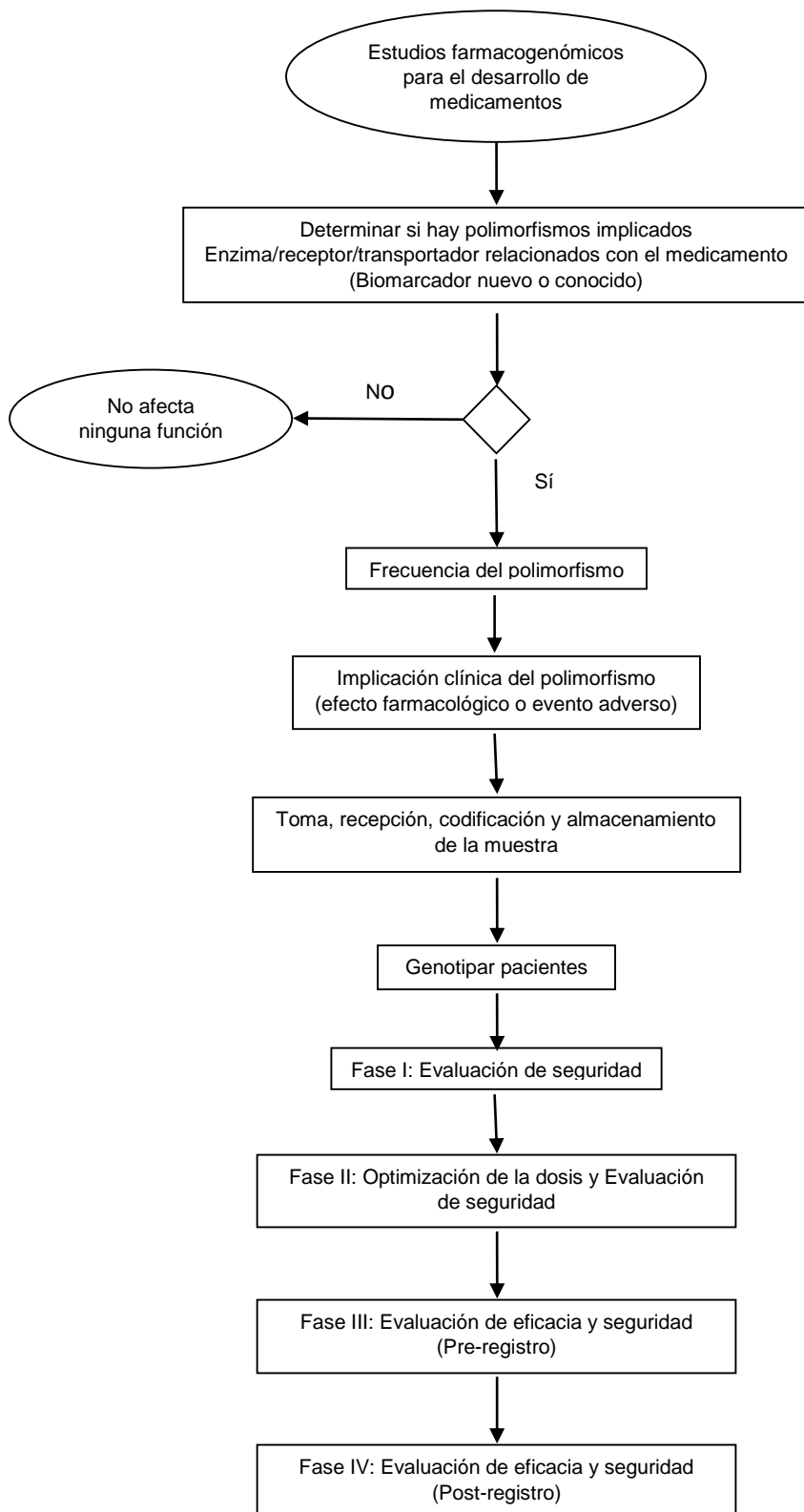
Anexo 2. Diagrama de flujo de los estudios farmacogenómicos para el desarrollo de medicamentos.

Tabla 1. Recomendaciones para la inclusión en las secciones del resumen de las características del producto de la información farmacogenómica.

Sección	Información Farmacogenómica
Indicaciones terapéuticas	Si la indicación depende de un genotipo particular o la expresión de un gen o fenotipo debe aparecer en la indicación.
Posología y modo de administración	Debe incluirse si existen ajustes de dosis en pacientes con un genotipo particular.
Contraindicaciones	Si están relacionadas con un genotipo particular.
Advertencias especiales y precauciones de uso	Sujetos o pacientes con un genotipo o fenotipo específico pudieran responder o no al tratamiento o ser un riesgo de un efecto farmacodinámico pronunciado o reacción adversa.
Interacciones con otros productos medicinales	Debe incluirse si la interacción con otro producto medicinal depende del polimorfismo de las enzimas que metabolizan el medicamento o de determinados genotipos.
Efectos indeseables	Esta sección pudiera incluir información de diferencias relevantes clínicamente observadas específicamente en pacientes con un genotipo particular.
Sobredosis	Se debe describir cualquier efecto de sobredosis basado en los factores genéticos.
Propiedades farmacodinámicas	Cualquier información farmacogenética relevante de ensayos clínicos debe ser descrita, esto debe incluir algún dato que muestre una diferencia en el beneficio o riesgo dependiendo de un genotipo o fenotipo particular.
Propiedades farmacocinéticas	Variaciones con relación al metabolismo polimórfico debe ser referido en términos de absorción, metabolismo, excreción.

La edición de este número estuvo a cargo de un grupo de trabajo coordinado por la Sección de Políticas y Asuntos Reguladores del CECMED integrado por:

Dra. C. Diadelis Remírez Figueredo

Lic. Humberto Ugarte Peñate

Dra. C. Celeste Sánchez González

M. Sc Raúl Yañez Vega

M. Sc Miriam Bravo Vaillant