



Folleto Informativo sobre Farmacogenómica



para los Comités de Ética y el Personal del
Sitio de Investigación

Este Folleto Informativo está dirigido a los Comités de Ética y al Personal del Sitio de Investigación. El folleto ha sido elaborado para tratar temas relacionados con la obtención del ADN y la investigación con ADN en el contexto del desarrollo farmacéutico de los fármacos.

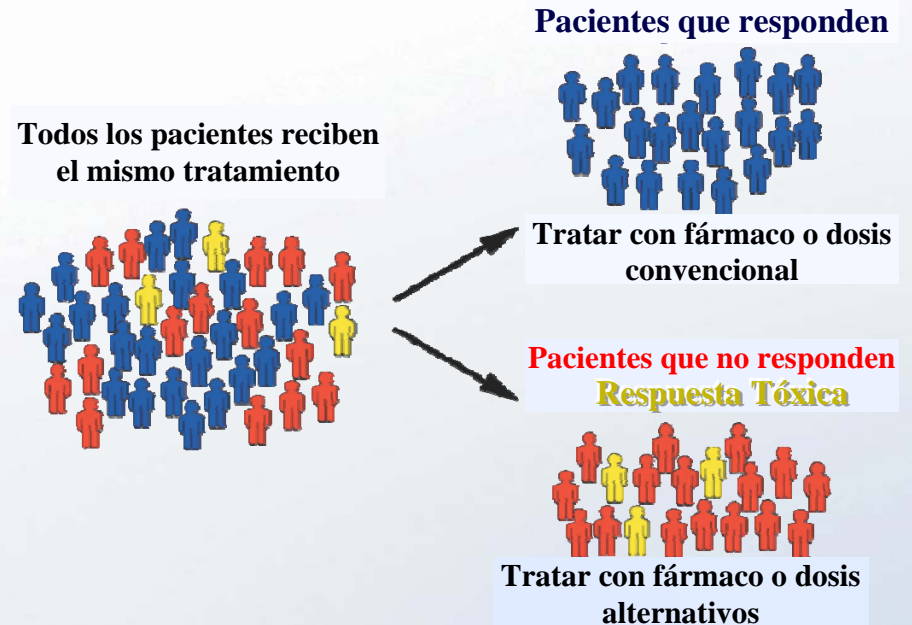
Elaborado por el
Grupo de Trabajo de Farmacogenómica para la Industria
(I-PWG)
www.i-pwg.org

¿Qué es el ADN y qué es la Farmacogenómica?

Las células del cuerpo contienen **ácido desoxirribonucleico (ADN)**. El ADN es hereditario y porta un código (en forma de **genes**) que determina la apariencia física y otras características personales. En un proceso denominado transcripción de genes, se copia el ADN a una molécula relacionada, el ácido ribonucleico (RNA), antes de ser finalmente traducido en proteínas, las cuales determinarán la función celular. La variación natural del ADN es el factor principal determinante de las diferencias entre las personas. Esta variación, que se conoce como **polimorfismo genético**, se produce dentro y fuera de la secuencia de los genes a través de la totalidad del **genoma humano**. Esta variación explica en parte por qué algunas personas desarrollan ciertas enfermedades y otras no, por qué algunas personas responden mejor que otras a ciertos fármacos, y por qué algunas personas desarrollan efectos secundarios y otras no.

La Farmacogenómica (PGx) es una rama de la ciencia que utiliza la información genética/genómica para comprender mejor por qué las personas responden de manera diferente a los fármacos. Los términos **farmacogenómica** y **farmacogenética** se suelen usar de manera intercambiable, aunque la farmacogenética se refiere generalmente al estudio del ADN, mientras que la farmacogenómica es un término más amplio que abarca el estudio del ADN y del ARN¹, y por lo general a mayor escala. La investigación farmacogenómica es diferente de las **pruebas genéticas** realizadas con el fin de

diagnosticar en las personas alguna enfermedad o el riesgo de desarrollar alguna enfermedad (por ej. las pruebas genéticas para la Enfermedad de Huntington). La PGx se enfoca en la variabilidad genética que afecta la respuesta a los fármacos. Esto se produce principalmente a través de rutas relacionadas con el metabolismo del fármaco, el mecanismo de acción del fármaco, la etiología o subtipo de la enfermedad y los eventos adversos. La PGx coincide con la investigación **genética de la enfermedad** dado que diferentes subtipos de enfermedad pueden responder de manera diferente a los fármacos.



¿Por qué la Farmacogenómica es importante?

La PGx es un método para explorar si un fármaco será útil o nocivo para ciertas personas. Mediante la identificación de polimorfismos genéticos asociados con la eficacia y seguridad del fármaco, la PGx posibilita el desarrollo de terapias farmacológicas más individualizadas basadas en la composición genética de los pacientes. Algunas veces esto se denomina **medicina personalizada**. Al lograr un mejor entendimiento de las enfermedades a nivel molecular, la PGx abre oportunidades para el descubrimiento de nuevos fármacos.

La PGx tiene como objetivo principal desarrollar fármacos más seguros y más efectivos, y garantizar que los pacientes reciban la dosis correcta del fármaco correcto en el momento oportuno.

¿Cómo se utiliza la Farmacogenómica en el Desarrollo de los Fármacos?

Cada vez con más frecuencia, la PGx constituye un componente central de los programas de desarrollo de fármacos. Utilizando la PGx para determinar la forma en que los fármacos actúan de modo diferente en subgrupos de pacientes, los encargados de desarrollar fármacos toman mejores decisiones sobre qué fármacos desarrollar y la mejor manera de desarrollarlos. Actualmente existen tecnologías para analizar simultáneamente más de 1 millón de polimorfismos genéticos en el genoma humano. Esto hace posible la identificación de nuevos marcadores genéticos de respuesta al fármaco y de enfermedad sin requerir un conocimiento previo sobre la participación de vías específicas.

La investigación PGx se utiliza actualmente en el desarrollo de fármacos para:

- Explicar la variabilidad de la respuesta observada entre los participantes en los estudios clínicos
- Tratar los problemas clínicos que surgen, tales como los eventos adversos inesperados
- Determinar la elegibilidad para participar en los estudios clínicos (pre-selección) con el fin de optimizar el diseño del estudio
- Desarrollar pruebas de diagnóstico vinculadas al fármaco para identificar pacientes con mayor o menor probabilidad de beneficiarse con el tratamiento, o que pueden tener riesgo de sufrir eventos adversos
- Comprender mejor el mecanismo de acción o el metabolismo de fármacos nuevos y existentes
- Ofrecer un mejor entendimiento de los mecanismos de la enfermedad
- Permitir que los médicos prescriban los fármacos correctos en dosis óptimas para pacientes individuales

La Farmacogenómica ya figura en las Etiquetas de los Fármacos

Varios fármacos actualmente tienen instrucciones en sus etiquetas que recomiendan o exigen una prueba PGx para prescribir un fármaco o tomar decisiones en cuanto a la dosificación. Un ejemplo muy conocido es el anticoagulante *warfarina*. La etiqueta (en EE.UU.) del fármaco warfarina recomienda actualmente una prueba PGx con el fin de minimizar el riesgo de sangrado excesivo. Actualmente hay tres categorías de información PGx en las etiquetas de los fármacos de acuerdo con la FDA:

- i) pruebas **exigidas** para prescribir
- ii) pruebas **recomendadas** cuando se prescribe
- iii) Información PGx **solamente con fines informativos**.

Para ver una lista actual de ejemplos sobre el impacto de la PGx en el etiquetado de los fármacos vea:

http://www.fda.gov/cder/genomics/genomic_biomarkers_table.htm

Las Muestras para ADN de los Estudios Clínicos Constituyen un Recurso Valioso

Tamaños de muestra adecuados e información clínica de alta calidad son claves para obtener avances en el campo de la PGx. Por lo tanto, los programas de desarrollo de fármacos son un recurso valioso y una oportunidad única de conducir una investigación altamente productiva en PGx. Si bien la PGx es una rama de la ciencia de rápida evolución, las complejidades del código genético están apenas empezando a ser comprendidas. A medida que se continúen haciendo descubrimientos científicos, las muestras obtenidas hoy serán un recurso valioso para la investigación futura. Esto puede

conducir al desarrollo futuro de nuevos fármacos que estén mejor destinados a ciertas personas y subtipos de enfermedad.

Por estas razones, es vital obtener sistemáticamente muestras para ADN en todos los centros que reclutan participantes para estudios clínicos que incluyen un componente PGx (siempre y cuando las regulaciones locales lo permitan). También se debe obtener consentimiento para almacenar las muestras para ADN donadas por los participantes para su uso en investigaciones futuras y así derivar un beneficio máximo de éstas. Los alcances y usos investigacionales de dichas muestras, tanto durante el estudio clínico como en el futuro deben ser claramente definidos en el formulario de consentimiento informado.

Consentimiento Informado

Las políticas y regulaciones para los consentimientos informados con valor legal varían a nivel nacional, estatal y local. Actualmente no existen regulaciones reconocidas internacionalmente que dicten los elementos básicos del consentimiento informado para la investigación PGx. El I-PWG ha publicado un artículo sobre los elementos del consentimiento informado que se deben considerar en los estudios de investigación de PGx². Estos elementos están fundamentados en los elementos básicos existentes del consentimiento informado para la investigación clínica realizada en seres humanos³.

Devolución de los Resultados de la Investigación Genómica a los Participantes del Estudio

Las políticas para devolver los resultados genómicos a los participantes del estudio varían entre compañías farmacéuticas. Existen varias consideraciones que las compañías farmacéuticas toman en cuenta al establecer su política respecto a la devolución de los resultados de la investigación PGx a los participantes del estudio. Entre ellos se encuentran i) las condiciones en las cuales se

generaron los resultados genómicos (es decir, si éstos fueron generados en un laboratorio de investigación o en un laboratorio de diagnóstico acreditado), ii) si los resultados tendrán o no un impacto en la atención médica del paciente, iii) si la asesoría genética es o no necesaria, y iv) las pautas, políticas, leyes y regulaciones de carácter internacional, nacional y local con respecto a los derechos de los participantes de tener acceso a la información generada sobre ellos. Estas consideraciones se tratan con detalle en el artículo publicado por Renegar et al. 2006⁴.

Privacidad, Confidencialidad y Derechos de los Pacientes

Un asunto que generalmente se percibe de relevancia para la investigación genética clínica es el riesgo asociado con la divulgación inadvertida o intencional y el mal uso de los datos genéticos. Si bien las muestras codificadas generalmente se han considerado adecuadas para proteger la privacidad del paciente en la mayor parte del desarrollo clínico, las compañías y otras instituciones que participan en investigación PGx han aplicado siempre una variedad de medidas adicionales para salvaguardar que se pueden utilizar solas o combinadas con el fin de minimizar el riesgo potencial de divulgación y mal uso de la información genética. Entre ellas se encuentran las siguientes:

i) Mercado de las Muestras

Las muestras para ADN y la información clínica correspondiente pueden marcarse de varias formas para lograr establecer niveles diferentes de privacidad y confidencialidad del paciente. Las definiciones de los métodos de marcado se encuentran en el glosario y se describen con mayor detalle en la Pauta E15¹ de ICH. Es importante reconocer que existe un equilibrio entre el nivel de protección de la privacidad del paciente y la capacidad de realizar acciones relacionadas con el retiro del consentimiento, devolución de información, monitoreo clínico, seguimiento del participante y la adición de nueva información (vea el Cuadro 1)¹. Las categorías de marcado *Identificado* y *Anónimo* que se describen en el cuadro por lo general no se aplican a los estudios clínicos farmacéuticos.

Cuadro adaptado de las Pautas E15 de ICH

Categoría de codificación de muestras		Vínculo entre los Identificadores personales del participante y la Información de Biomarcador Genómico	Posibilidad de rastreo del Participante (Posibles acciones, incluido por ej., retiro de la muestra o devolución de los resultados genómicos individuales a solicitud del paciente	Posibilidad de realizar monitoreo clínico, seguimiento del paciente o agregar nueva información	Grado de confidencialidad y protección de la privacidad del participante
Identificado		Sí (Directamente) Permite que los participantes sean identificados	Sí	Sí	Similar a la confidencialidad y privacidad de la atención sanitaria general
Codificado	Único	Sí (Indirectamente) Permite que los participantes sean identificados (mediante una clave de codificación única y específica)	Sí	Sí	Estándar para la Investigación Clínica
	Doble	Sí (Muy indirectamente) Permite que los participantes sean identificados (mediante las dos claves de codificación específicas)	Sí	Sí	Protección agregada de la confidencialidad y privacidad sobre el Código Único
Anonimizado		No No permite que el participante sea nuevamente identificado porque la(s) clave(s) de codificación ha(n) sido borrada(s)	No	No	Las muestras y la información genómica ya no estarán vinculadas al participante debido a que la(s) clave(s) de codificación ha(n) sido borrada(s)
Anónimo		No – Nunca se obtuvieron identificadores y nunca se aplicaron claves de codificación. No permite que los participantes sean identificados.	No	No	La información genómica y las muestras nunca fueron vinculadas al participante

ii) Separación de la Información y Acceso Restringido

- Mantenimiento de la documentación relacionada con PGx separada de otros registros médicos.
- Acceso restringido a la información y a las muestras por medio de bases de datos protegidas con contraseñas y recursos de almacenamiento de muestras con clave.

Los estudios PGx en el desarrollo farmacéutico se realizan generalmente en laboratorios de investigación que no son laboratorios de diagnóstico acreditados. Por lo tanto, usualmente la información de investigación de PGx no puede utilizarse para tomar decisiones clínicamente

significativas o confiables sobre la salud o los riesgos de salud del participante. Además, las protecciones de confidencialidad descritas anteriormente sirven para resguardar la información de la divulgación no apropiada. Por estas razones, se considera que el riesgo potencial para el empleo o el seguro de salud/vida de un participante es mínimo. Las medidas que se toman para proteger a los participantes contra riesgos razonablemente predecibles deben ser consideradas en el formato de consentimiento informado ².

iii) Legislación sobre Discriminación Genética

Muchos países y regiones han promulgado leyes para proteger a las personas contra la discriminación basada en su información genética. Por ejemplo, la Ley contra la discriminación genética (GINA)^{5, 6} de EE.UU. protege a los pacientes contra la discriminación en el empleo y en los seguros de salud basada en los caracteres genéticos de las personas. Las leyes evolucionan continuamente basadas en consideraciones sociales, éticas y legales. Periódicamente se actualiza una lista de ejemplos en la página Web de I-PWG: <http://www.i-pwg.org>

Leyes y Regulaciones específicas del país para la obtención de ADN

El muestreo de ADN en los estudios clínicos es sencillo en la mayoría de las jurisdicciones. Sin embargo, algunos países tienen leyes y regulaciones específicas en cuanto a la obtención, marcado, almacenamiento, exportación, devolución de los resultados y/o uso de las muestras de ADN. Los procesos de obtención de muestras de ADN deben seguir siempre las regulaciones del país/región donde se obtienen dichas muestras. Actualmente se hacen esfuerzos para mejorar la armonización y la estandarización de las regulaciones y prácticas aplicables a la obtención de muestras de ADN. Sin embargo, podría demorar un tiempo antes de que haya consenso entre las naciones. En vista de que las leyes y regulaciones locales y regionales específicas de los países evolucionan continuamente, es aconsejable verificar permanentemente dichas leyes y regulaciones para la jurisdicción donde se otorga la aprobación para la obtención del ADN.

Autoridades Regulatorias

Las autoridades de regulación sanitaria continuamente alientan el uso de información PGx para mejorar el perfil riesgo:beneficio de los fármacos. Las autoridades como la FDA (EE.UU.), EMEA (Unión Europea), MHLW (Japón)

e ICH (Internacional) desempeñan una función clave en la promoción de este campo científico cuando éste se aplica al desarrollo farmacéutico. Se ha publicado un número significativo de pautas y documentos conceptuales de regulación^{3,7-18}, que se encuentran disponibles en: <http://www.i-pwg.org>. La obtención de muestras para ADN se ha convertido en un componente clave del desarrollo clínico. Se anticipa que las autoridades regulatorias finalmente puedan exigir que información PGx acompañe las solicitudes de aprobación de nuevos fármacos¹⁹.

Donde obtener mayor información

Varias organizaciones competentes ayudan a promover la adopción de PGx en el desarrollo clínico y en la atención médica. Se ha creado un gran conjunto de recursos educativos relacionados con PGx dirigidos a los profesionales de la salud, científicos, Comités de Ética y pacientes, los cuales se encuentran disponibles para el público. Muchas de estas organizaciones y recursos se pueden encontrar en la página Web del I-PWG:

<http://www.i-pw g.org>.

¿Qué es el Grupo de Trabajo de Farmacogenómica para la Industria (I-PWG)?

El Grupo de Trabajo de Farmacogenómica para la Industria (I-PWG) (ex Grupo de Trabajo de Farmacogenética) es una asociación voluntaria de compañías farmacéuticas comprometida con la investigación PGx. Las actividades del Grupo se enfocan en temas no competitivos de carácter educativo, informativo, ético, legal y regulatorio. El Grupo proporciona información y opiniones de expertos sobre estos temas y auspicia programas educativos / informativos para promover una mejor comprensión de la investigación PGx para grupos de interés claves. El I-PWG interactúa con las autoridades regulatorias y los grupos formuladores de políticas para asegurar el alineamiento de objetivos comunes. Se puede obtener mayor información sobre I-PWG en: <http://www.i-pwg.org>.

Glosario

Muestras e información identificadas: Las muestras e información identificadas están marcadas con identificadores personales tales como nombre o números de identificación (por ej. número de seguro social o de seguro nacional). El uso de información y muestras identificadas permite el monitoreo clínico y el seguimiento del participante, y por lo general no se consideran apropiadas para efectos de estudios clínicos en el desarrollo de fármacos. (Generalmente no se aplica a PGx en estudios clínicos farmacéuticos).

Muestras e información codificadas: Las muestras e información codificadas están marcadas con por lo menos un código específico, y no llevan identificadores personales.

Información y Muestras con Código Único: suelen estar marcadas con un código específico único. Es posible rastrear la información o las muestras para identificar a una persona específica utilizando una clave de codificación única.

Información y Muestras con Doble Código (Sin identificación): son inicialmente marcadas con un código específico único y no llevan identificadores personales. La información y las muestras son luego marcadas nuevamente con un segundo código, el cual está vinculado al primer código mediante una segunda clave de codificación. Es posible rastrear la información o las muestras para identificar a una persona utilizando ambas claves de codificación. El uso de un segundo código ofrece confidencialidad y protección de privacidad adicionales para los participantes sobre el uso de un código único.

Muestras e Información Anonimizadas: Las muestras e información anonimizadas tienen inicialmente un código único o doble pero el vínculo entre los identificadores del participante y el(los) código(s) único(s) se borra posteriormente. Una vez que el vínculo se ha borrado ya no es posible rastrear la información y las muestras para identificar a los participantes individuales a través de la(s) clave(s) de codificación. La anonimización tiene el propósito de evitar la nueva identificación del participante.

Muestras e Información Anónimas: Las muestras e información anónimas nunca se marcan con identificadores personales cuando se obtienen por primera vez, ni se genera una clave de codificación. Por lo tanto, no existe potencial para rastrear la información y las muestras genómicas con el fin de identificar a los participantes individuales. Debido a las restricciones para correlacionar la información clínica con dichas muestras, éstas por lo general sirven de poco a la investigación PGx. (Generalmente no se aplica a PGx en los estudios clínicos farmacéuticos).

Referencias

1. ICH E15 - Definitions for Genomic Biomarkers, Pharmacogenomics, Pharmacogenetics, Genomic Data and Sample Coding Categories. April 2008. (Accessed at: <http://www.fda.gov/OHRMS/DOCKETS/98fr/FDA-2008-D-0199-gdl.pdf> and at: <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA3383.pdf>)
2. Anderson DC, Gomez-Mancilla B, Spear BB, et al. Elements of informed consent for pharmacogenetic research; perspective of the pharmacogenetics working group. *Pharmacogenomics Journal* 2002;2(5):284-92.
3. ICH E6(R1) - Guideline for Good Clinical Practice. June 1996. (Accessed at: <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA482.pdf>)
4. Renegar G, Webster CJ, Stuerzebecher S, et al. Returning genetic research results to individuals: points-to-consider. *Bioethics* 2006;20(1):24-36.
5. Genetic Information Nondiscrimination Act (GINA): 2007-2008. (Accessed at: <http://www.genome.gov/24519851>)
6. Hudson KL, Holohan MK, Collins FS. Keeping pace with the times—the Genetic Information Nondiscrimination Act of 2008. *New England Journal of Medicine* 2008;358(25):2661-3.
7. EMEA CHMP Reflection Paper on Pharmacogenomics in Oncology - Draft. 2008. (Accessed at: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/pharmacogenetics/12843506endraft.pdf>)
8. EMEA CHMP Position Paper on Terminology in Pharmacogenetics. June 2003. (Accessed at: <http://www.tga.health.gov.au/docs/pdf/euguide/emea/307001en.pdf>)
9. EMEA CHMP Reflection Paper on the Use of Pharmacogenetics in the Pharmacokinetic Evaluation of Medicinal Products. May 2007. (Accessed at: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/pharmacogenetics/12851706enfin.pdf>)
10. EMEA CHMP Guideline on Pharmacogenetic Briefing Meetings. November 2006. (Accessed at: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/pharmacogenetics/2022704en.pdf>)

11. EMEA CHMP Reflection Paper on Pharmacogenomic Samples, Testing, and Data Handling. November 2007. (Accessed at: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/pharmacogenetics/20191406en.pdf>)
12. EMEA CHMP Reflection Paper on the Use of Genomics in Cardiovascular Clinical Intervention Trials. November 2007. (Accessed at: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/pharmacogenetics/27878906enfin.pdf>)
13. EMEA CHMP Biomarkers Qualification: Guidance to Applicants. 2008. (Accessed at: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/biomarkers/7289408en.pdf>)
14. EMEA CHMP Understanding Terminology Used in Pharmacogenetics July 2004. (Accessed at: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/pharmacogenetics/384204en.pdf>)
15. FDA Companion Guidance - Pharmacogenomic Data Submissions - draft. August 2007. (Accessed at: <http://www.fda.gov/CBER/gdlns/pharmdtasubcomp.pdf>)
16. FDA. FDA Guidance - Pharmacogenetic Tests and Genetic Tests for Heritable Markers. June 2007. (Accessed at: <http://www.fda.gov/cdrh/oivd/guidance/1549.pdf>)
17. FDA Guidance - Pharmacogenomic Data Submissions. March 2005. (Accessed at: <http://www.fda.gov/cder/guidance/6400fnl.pdf>)
18. EMEA FDA - Processing Joint FDA EMEA VGDSs within the framework of the Confidentiality Arrangement May 2006. (Accessed at : <http://www.emea.europa.eu/pdfs/general/direct/pr/FDAEMEA.pdf>)
19. Rittenhouse P. Framing DNA collection in the clinic. Biocentury. The Bernstein Report on BioBusiness March 2008:A13-5.

*Creado por la Comisión de Educación del Grupo de Trabajo de Farmacogenómica para la Industria
© 2008 Grupo de Trabajo de Farmacogenómica para la Industria
Todos los derechos reservados.*

Este documento representa la opinión actual del I-PWG en el momento de su publicación. Las opiniones y la representación de la compañía en el I-PWG pueden cambiar en el tiempo. El contenido de este documento no puede ser modificado sin el consentimiento previo del I-PWG. Las traducciones también deben ser revisadas por el I-PWG. En vista de que las leyes y regulaciones locales pueden cambiar en cualquier momento, las personas siempre deben garantizar la observancia de las leyes, regulaciones y pautas correspondientes.



<http://www.i-pwg.org>