

## Farmacogenética: Consideraciones regulatorias en Cuba

Diadelis Ramirez. PhD<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Centro Nacional para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos, Dispositivos y Equipos Médicos.  
e.mail: diadelis@cecmed.cu

**Resumen: Introducción:** La farmacogenómica como ciencia ha avanzado significativamente en los últimos 5 años, la misma ayuda a identificar la variabilidad interindividual en la respuesta a los medicamentos (toxicidad y efectividad). Esta información hará posible individualizar la terapia con el objetivo de maximizar la efectividad y minimizar los riesgos.

**Objetivos:** El objetivo de este trabajo es presentar el estado del arte regulatorio de la farmacogenética, además presentar la guía regulatoria cubana para la realización de los estudios farmacogenéticos en las fases de desarrollo clínico del medicamento.

**Métodos:** Los métodos de investigación empleados, se determinaron por la naturaleza de la investigación y las tareas a desarrollar a lo largo de este proceso científico. El estudio se clasificó como investigación aplicada. Se realizó una revisión en la literatura internacional sobre las normativas regulatorias de la farmacogenética. Se revisó además la base legal y normativa nacional que ampara la evaluación clínica en el país.

**Resultados.** Se muestra la guía cubana sobre el tema, con recomendaciones para ensayos clínicos con estudios farmacogenómicos. La misma consta de 6 secciones y un anexo sobre consentimiento informado.

**Conclusiones:** La guía regulatoria cubana, será considerada la primera guía en Latinoamérica sobre farmacogenética. Esta especialidad permitirá que las decisiones terapéuticas sean guiadas por los atributos moleculares de cada paciente. La disposición regulatoria brindará una nueva oportunidad a la industria farmacéutica cubana para el desarrollo de medicamentos con seguridad y eficacia.

**Palabras clave:** Medicamentos, Farmacogenetica, Regulaciones, Prescripción.

## I. INTRODUCCIÓN

El desarrollo de la reglamentación farmacéutica y la efectividad con la que se implemente, son factores decisivos para el exitoso desempeño de la política farmacéutica del país en beneficio de la población, la que tendrá acceso en consecuencia a medicamentos de calidad, seguros y eficaces de forma oportuna. La variabilidad en la respuesta farmacológica de los pacientes a los medicamentos constituye la regla y no la excepción, para la gran mayoría de los pacientes. Esto se debe a varios factores, de ahí que la comprensión de las bases moleculares de la acción farmacológica o tóxica de los medicamentos así como los determinantes genéticos que pueden influir en sus respuestas farmacológicas, optimizarán el uso de los mismos, lo que se conoce en la actualidad como medicina personalizada, que significa administrar a cada individuo el medicamento a las dosis adecuadas para la enfermedad que padece y así garantizar la eficacia y seguridad del mismo (1,2).

La situación problemática consiste en la presencia de una variabilidad interindividual en la respuesta a los medicamentos en nuestra población, tanto en lo referente a la eficacia como a la seguridad, por otra parte el desarrollo acelerado de la Industria Biofarmacéutica, la cuantía y complejidad de los estudios clínicos que se ejecutan en el país han condicionado una etapa superior para el perfeccionamiento de las investigaciones clínicas en los seres humanos (3).

En Cuba, el CECMED es la autoridad reguladora 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. Como Autoridad Reguladora de Medicamentos del país garantiza la seguridad, protección, derechos y beneficios de los sujetos (voluntarios sanos y pacientes) incluidos en cualquiera de las etapas de la investigación en las que participa (4).

Teniendo en cuenta los antecedentes descritos anteriormente, el presente trabajo tiene como objetivo, la elaboración de una guía para la industria, para la realización de los estudios farmacogenómicos en las fases de desarrollo clínico del medicamento, lo que permitirá fortalecer el ámbito regulador del proceso de Evaluación Clínica de un medicamento, elevando los parámetros de seguridad y efectividad.

## II. MÉTODO

El estudio se clasificó como investigación aplicada. Los métodos de investigación empleados, se determinaron por la naturaleza de la investigación y las tareas a desarrollar. Se revisó la base normativa de las principales agencias reguladoras del mundo que tienen el tema regulado FDA (Estados Unidos) y EMA (Europa) y artículos científicos de impacto en la temática (5,6). Se revisó además la base legal y normativa nacional relacionada con el tema (7). Toda la información obtenida se ordenó y se clasificó para un procesamiento estadístico descriptivo. Los resultados se presentan mediante figuras y tablas con el propósito de facilitar su mejor comprensión.

### III. RESULTADOS

La farmacogenómica y la farmacogenética son las piedras angulares de la medicina personalizada y tienen el potencial de cambiar la forma de prescripción por estratificación de pacientes en varias categorías, respondedores, no respondedores y propensos a reacciones adversas al medicamento (8). Se revisaron las disposiciones regulatorias emitidas desde el 2002 hasta el 2016, de las principales agencias reguladoras (EMA y FDA), además de las disposiciones nacionales relacionadas con el tema, se revisaron artículos científicos del tema.

La literatura refleja la importancia de esta disciplina en la prescripción de los medicamentos, prediciendo la respuesta a los mismos y minimizando sus eventos adversos y la inserción de la información farmacogenómica en el inserto de los medicamentos como lo muestra la Tabla 1.

**Tabla 1. Propuesta de inserto para los medicamentos en base a la información farmacogenómica.**

Acápites	Tipo de información
Indicaciones	Información farmacogenómica relacionada con la selección adecuada del paciente.
Dosis y administración	Recomendaciones sobre la dosificación para subgrupos de pacientes basados en los ensayos genéticos.
Contraindicaciones, advertencias precauciones, reacciones adversas.	Información farmacogenómica que afecta la seguridad del fármaco.
Advertencia relacionada con población específica.	Genotipos que son conocidos estar asociados con reacciones adversas en una población específica.
Interacción de medicamentos.	Información relevante sobre el rol de las variaciones genéticas en las interacciones de medicamentos y su consecuencia clínica.
Farmacología. Estudios clínicos.	Impacto de la farmacogenómica sobre FC y FD.

Con relación al ámbito internacional, los principales aspectos que contemplan las regulaciones vigentes del tema son.

Los términos y definiciones, manejo y almacenamiento de la muestra, biomarcadores genómicos, y aspectos éticos.

El uso de términos en esta disciplina se ha armonizado y han sido aceptados por la comunidad científica internacional, el manejo y almacenamiento debe cumplir las buenas prácticas, los controles en los bancos genéticos la apropiada identificación de la muestra relacionado con el objetivo de la investigación. Un biomarcador es una característica que se mide y evalúa como un indicador de procesos biológicos normales, patógenos o en respuestas farmacológicas a una intervención terapéutica objetiva. Los biomarcadores farmacogenómicos, son una herramienta de mucha utilidad en el desarrollo clínico del medicamento, los mismos se clasifican en pronóstico, diagnóstico y predictivo. La utilización de los mismos es lo que diferencia el uso del medicamento de ahí que algunas agencias ya tengan establecido biomarcadores específicos para medicamentos, en dependencia de los resultados de los mismos con el paciente es que el medicamento puede ser utilizado (Tabla 2), Con relación a los aspectos éticos son de mucho valor ya que pudiera discriminar a las

personas por su perfil genético, por lo que debe prevalecer la protección a los grupos poblacionales y siempre propiciar una alternativa terapéutica a los pacientes que su perfil genético no le permita utilizar el medicamento (9, 10).

Con relación al ámbito nacional las regulaciones vigentes está relacionadas con la autorización de ensayos clínicos, estudios de Bioequivalencia, productos de investigación para SIDA y Cáncer y buenas prácticas clínicas, Cuba es un país con un creciente desarrollo de productos biotecnológicos registrados tributarios de estudios farmacogenómicos, estos últimos son novedosos y además se destinan en más del 80% para el tratamiento del cáncer, de ahí que sea importante la respuesta adecuada del paciente ya que con estos estudios se logra una respuesta individualizada acorde con la evaluación de biomarcadores específicos, la industria cubana está avanzando en la caracterización de biomarcadores específicos para lograr pacientes susceptibles al tratamiento con sus productos farmacéuticos destinados al tratamiento del cáncer, como el Nimotuzumab, vacuna Her 1, los biosimilares, esto está en concordancia con lo revisado en la literatura internacional esto evidenció que en nuestro país no existe normativa específica para los estudios farmacogenómicos y farmacogenéticos y es necesaria teniendo en cuenta el ascenso en el desarrollo de productos biológicos para el tratamiento del cáncer, (patologías con mas biomarcadores reconocidos para el uso de medicamentos) y además para garantizar el uso racional y adecuado de los medicamentos (11, 12).

Por otra parte se presenta la tabla 2, la cual ilustra algunos de los medicamentos para los cuales la FDA exige el uso de biomarcadores para su uso y los que tenemos registrados en nuestra agencia que consume nuestra población sin el uso de biomarcadores, lo cual demuestra el riesgo que se corre ya que estos medicamentos son consumidos sin el uso de biomarcadores, de ahí la importancia de la implementación en un futuro no lejano del uso de biomarcadores para la prescripción de medicamentos metabolizados por enzimas polimórficas (13).

**Tabla 2. Comparación del registro entre FDA y Cuba de medicamentos con biomarcadores.**

<b>Biomarcador</b>	<b>Contenido en el inserto.</b>	<b>Otros medicamentos asociados con el Biomarcador.</b>	<b>Registro en Cuba.</b>
Expresión C.kit	Imatinib inhibe in vitro la proliferación e induce la apoptosis en las células del tumor gastrointestinal del estroma la cual expresa una activación de la mutación del kit-C.	--	M1705401 Imatinib
Variantes del CYP 2C19.	Voriconazole. Se metaboliza por la isoenzima 2C19. (Gastrointestinal).	Omeprazol, Pantoprazol, Esomeprazol, diazepam, Nelfinavir, Rabeprazole.	No registrado, Los medicamentos asociados, si están registrados. M07139A02* (Omeprazol). Diazepam M15002N05
CYP 2C19.	Warfarina Estrecho margen terapéutico. Riesgo de sangrado incrementado. Para pacientes con al menos una copia del alelo de CYP 2C9*3 la dosis media de la warfarina fue 37 % que la dosis media diaria de pacientes homocigóticos para el alelo CYP2C9*1.		M16109B01 warfarina.

Variantes CYP 2D6	Atomoxetina es metabolizado por CYP 2D6, pacientes con actividad reducida en esta vía, tienen altas concentraciones plasmáticas del medicamento comparado con pacientes con actividad normal.	Venlafaxina, Risperidona, Tamoxifen, Timolol.	M15131N05 Risperidona M12081L02 Tamoxifeno M16243S01 Timolol.
Presencia de alelos HLA-N*1502	Carbamazepina Serias reacciones dermatológicas.		M12135N03 Carbamazepina.
Hipercolesterolemia familiar	Atorvastatina Se debe ajustar la dosis para su uso la misma debe ser individualizada acorde con el objetivo de la terapia. Hipercolesterolemia homocigótica familiar 10-80 mg/día y heterocigótica 10-20 mg/día. Ajuste de dosis es necesario para hipercolesterolemia familiar en pacientes pediátricos.	--	M16215C10

Por todo lo anterior se presenta la primera guía relacionada con el tema de nuestro país y de Latinoamérica la cual se ajusta a nuestro contexto en la misma, se integraron los aspectos relevantes encontrados en las disposiciones reguladoras existentes ajustado al entorno nacional, se plasmó primeramente la fundamentación de la guía, en este acápite se esclareció el papel del Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED) como autoridad competente encargada de evaluar y autorizar el inicio de cada uno de los ensayos farmacogenómicos 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). Además el documento va dirigido a las entidades que patrocinan, coordinan, ejecutan y solicitan ensayos clínicos, a los profesionales que participan en la planificación y ejecución de los mismos, así como en la obtención de datos clínicos, que serán incluidos en los expedientes que se elaboran para la solicitud de Registro de un medicamento. Luego se definió el objetivo y el alcance, el objetivo es brindarle a la industria farmacéutica cubana recomendaciones que le sirvan de base para la realización de evaluaciones farmacogenómicas y farmacogenéticas y el alcance estará dirigido a los medicamentos metabolizados por enzimas, transportadores, canales iónicos, vías de transducción de señales y dianas farmacológicas polimórficas implicadas en la respuesta del fármaco. Aborda aspectos como biomarcadores para el uso de medicamentos, recomendaciones para las diferentes fases de ensayo clínico, y los aspectos éticos de esta disciplina, en este último acápite se propone un nuevo modelo de consentimiento informado para estudios farmacogenómicos.

Aunque esta disciplina tiene algunos retos importantes como la educación capacitación en el tema, el aseguramiento legal, la interpretación de los datos obtenidos, la calificación y aprobación de nuevos biomarcadores, etc. La Farmacogenética tienen muchas ventajas entre las que se encuentran: las decisiones terapéuticas que son guiadas por los atributos moleculares de cada paciente, el impacto en la eficacia es de mucha utilidad, el hecho de identificar los pacientes que van a responder supone un aumento en la actividad terapéutica de incalculable alcance, además su impacto en términos de seguridad, ya que

los pacientes que no van a responder, al no recibir el tratamiento, se ahorrarán toxicidades que limitarían su calidad de vida, por último el impacto en la eficiencia, lo que significa una reducción de los costos directos de los medicamentos (14).

#### IV. CONCLUSIONES

La Farmacogenómica se encuentra normada por los principales Órganos Reguladores del mundo. En el ámbito nacional no se encontraron regulaciones específicas sobre el tema. Se presenta la primera guía regulatoria sobre farmacogenética del país y Latinoamérica la cual quedó estructurada en 6 acápite: Generalidades, Objetivos y alcance, Términos y Definiciones, Requisitos reguladores, Referencias y Anexos.

#### REFERENCIAS

1. Sánchez C, Debesa F. Optimización del proceso de actualización de la reglamentación en la Autoridad Reguladora Cubana. Anuario Científico CECMED, 2013; 11: 7-9.
2. Resolución MINSAP No.165/2014: Aprobación de la Misión y Funciones del Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos. [www.cecmed.cu/reglamentacion/aprobadas](http://www.cecmed.cu/reglamentacion/aprobadas). Consultado 8/11/2017.
3. Lage A, Crombet T. Del nuevo producto biológico para el cáncer al impacto en la salud poblacional. Rev.Cub.Sal. Pub. 2012; 38 (5); 781-793.
4. Ley no.41 de la Salud Pública de Cuba. 1983.
5. Food and Drug administration (FDA) [www.fda.gov/search?q=pharmacogenomics&client=FDAgov&site=FDAgov&lr=&proxystylesh](http://www.fda.gov/search?q=pharmacogenomics&client=FDAgov&site=FDAgov&lr=&proxystylesh) e Consultado: 28/10/2017
6. European Medicines Agency (EMA), <http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=search.jsp&q=pharmacogenomic&btnG=Search&mid=> Consultado: 28/10/2017
7. [www.cecmed.cu/reglamentacion/aprobadas](http://www.cecmed.cu/reglamentacion/aprobadas) consultado 20/11/2017
8. EC guideline on Summary of Product (SmPC) [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/smpc\\_guideline\\_rev2\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/smpc_guideline_rev2_en.pdf). Consultado, 10/11/2017
9. 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.
10. Kelley RK, Attreya C, Venook AP, Febbo PG, Predictive biomarkers in advance of a companion drug: ahead of their time? J. Natl. Compr. Can. Netw. 2012, 10 (3), 303-309
11. 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](http://www.cecmed.cu/reglamentacion/aprobadas) consultao 8/11/2017
12. PosteG, Carbone DP, Parkinson DR, Verweij J, Hewitt SM, Jessup JM, Leveling the playing field: bringing development of biomarkers and molecular diagnostics up to the standards for drug development. Clin. Cancer Res.2012, 18 (6), 1515-1523

13. Vijverberg SJ, Pieters T, Cornel MC. Ethical and social issues in pharmacogenomics testing. *Curr. Pharm Des.* 2010; 6: 245-252.

Frueh F, Gurwitz D. From pharmacogenetics to personalized medicine: a vital need for education health professionals and the community. *Pharmacogenomics.* 2004; 5 (5): 571-579. *Referencias:* Deben ser enumeradas y colocadas en el texto en orden de aparición, usando números arábigos entre paréntesis (1).

La lista de referencias deberán únicamente incluir artículos que fueron citados en el texto y que han sido aceptados y ya publicados o aceptados para publicación.

Se solicita se utilice el Estilo Vancouver. Las referencias obtenidas de Internet deben incluir la fecha en que se consulta.