



## PROTOCOLO DE ESTUDIO CLÍNICO

**Título:**

**Evaluación de la implementación del Programa de Farmacogenética y Medicina Personalizada  
"MedeA" en el Servicio Extremeño de Salud.  
Cohorte Poblacional [MedeA21]**

Código: [MedeA21.01](#)

Versión: [V1.0](#)

Fecha: [19.04.2021](#)

**Financiación:** [Servicio Extremeño de Salud. Proyecto "Sistema de Medicina Personalizada Aplicada- MedeA"](#)

[Programa Operativo Crecimiento Inteligente FEDER 2014-2020, Ministerio de Ciencia e Innovación, FID – Fomento de la Innovación desde la Demanda y Compra Pública Innovadora \(CPI-2017-09- MEDEA-14\)](#)

[https://www.ciencia.gob.es/stfls/MICINN/Organismos\\_Intermedios/FICHEROS/Proyectos\\_CPI.pdf](https://www.ciencia.gob.es/stfls/MICINN/Organismos_Intermedios/FICHEROS/Proyectos_CPI.pdf)

**Lugar de realización:** [Servicio Extremeño de Salud](#)

**Investigador Principal:** [Adrián Llerena. Hospital Universitario de Badajoz. INUBE.](#)



Tabla 0. Subproyectos componentes de Medea				
		Especialidad	Co-IPs	Area
Lusitania	[Medea-CAR]	I. Atención Primaria	Alfonso Barquilla, Francisco Buitrago, Jesús Cobaleda Polo, Javier Sánchez Vega,	(2) (1-8) (1) (1-8) (1) (7) (1-8)
Celtici	[Medea-ONCo]	II. Oncología	Marta González Cordero Ignacio Delgado Mingorance (4)	(1) (4)
Vettonia	[Medea-SAM]	III. Salud Mental	Ignacio Torres Solís Beatriz Martín Morgado	(1-8) (1-8)
Turdulia	[Medea-SARs]	IV. Medicina Interna_ E. Raras	Agustín Pijjerro Amador	(1)
Lácara	[Medea-NEF]	V. Nefrología	Miguel A. Suárez Santisteban	(8)
Tartessos	[Medea-NEUR]	VI. Neurología	María del Mar Marcos Rosa Querol Pascual	(1) (1)
Cancho Roano	[Medea-UR]	VII. Urgencias	Juan Fernández Núñez	(1)
	[Medea-LIP]	VIII. Medicina Interna_ Lípidos	José Manuel Ramiro Lozano	(3)
Oretania	[Medea-QIR]	IX. Cardiología	Reyes González Fernández	(1)
Carpetania	[Medea-REM]	X. Reumatología	Eugenio Chamizo Carmona	(6)
Baeturia	[Medea-TRAS]	XI. Trasplantes	Gerardo Blanco Fernández (Hepát.) ) Román Hernández Gallego (Renal)	(1) (1-8) (1)
Endovélico	[Medea-INF]	XII. Infecciosas	Francisco Félix Rodríguez Vidigal	(1)
<b>Cohorte Poblacional [Medea21]</b>				

1. Área de Salud de Badajoz
2. Área de Salud de Cáceres
3. Área de Salud de Coria
4. Área de Salud de Don Benito-Villanueva
5. Área de Salud de Llerena-Zafra
6. Área de Salud de Mérida
7. Área de Salud de Navalmoral de la Mara
8. Área de Salud de Plasencia

## ÍNDICE

<b>1. RESUMEN</b> .....	<b>5</b>
1.1. Antecedentes.....	5
1.2. Objetivo principal:.....	5
1.3. Metodología general:.....	5
1.4. Equipo Investigador del Proyecto MedeA21.....	6
1.5. Resumen de la estrategia general del Proyecto.....	7
<b>2. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES</b> .....	<b>8</b>
2.1. Farmacogenética y Medicina Personalizada.....	8
2.2. Programas de implementación de la Medicina Personalizada.....	8
2.3. Propuesta del Servicio Extremeño de Salud: Sistema de Medicina Personalizada Aplicada – “MedeA”.....	9
2.4. La Cohorte Poblacional Proyecto MedeA 2021- [MedeA21].....	10
<b>3. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO</b> .....	<b>11</b>
3.1. Contribución a la sostenibilidad de los Servicios de Salud.....	11
3.2. Barreras por superar para la implementación de la Medicina Personalizada en los Servicios de Salud.....	11
<b>4. OBJETIVOS</b> .....	<b>12</b>
4.1. Objetivo principal.....	12
4.2. Objetivos secundarios.....	12
<b>5. METODOLOGÍA</b> .....	<b>13</b>
5.1. Diseño general del estudio.....	13
5.2. Cronograma de visitas evaluación.....	14
5.3. Ámbito de estudio.....	15
5.4. Criterios de inclusión y exclusión.....	15
5.5. Tamaño previsto de la muestra.....	15
5.6. Evaluación clínica y de utilización de los servicios de salud.....	16
5.7. Evaluación farmacogenética.....	18
5.8. Procedimiento.....	19
5.9. Evaluación de Acontecimientos Adversos.....	22
5.10. Tratamiento de los pacientes.....	23
5.11 Tratamiento estadístico.....	23
<b>6. PLAN DE TRABAJO: CRONOGRAMA</b> .....	<b>24</b>
<b>7. ASPECTOS ÉTICOS DE LA INVESTIGACIÓN</b> .....	<b>24</b>
7.1. Realización ética del estudio.....	24
7.2. Consentimiento e información al paciente.....	24
7.3. Criterios de retirada de los sujetos.....	24
<b>8. CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS</b> .....	<b>25</b>
<b>9. MONITORIZACIÓN DEL ESTUDIO Y CONSERVACIÓN DE REGISTROS</b> .....	<b>25</b>
<b>10. REFERENCIAS</b> .....	<b>26</b>
<b>11. RESPONSABILIDADES Y FIRMAS DEL EQUIPO INVESTIGADOR I</b> .....	<b>27</b>

RESPONSABILIDADES Y FIRMAS DEL EQUIPO INVESTIGADOR II.....	28
<b>DATOS del INVESTIGADOR.....</b>	<b>29</b>
12. ÍNDICE DE TABLAS.....	30
13. Tabla 4. Glosario de términos abreviados.....	31
14. Tablas 5-7. Fármacos con biomarcadores genéticos recomendados.....	32
15. Tabla 8. Relación de Investigadores (Puestos).....	34
<b>ANEXO I. HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO.....</b>	<b>35</b>
IDENTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.....	36
HOJA DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE.....	36
CONSENTIMIENTO INFORMADO: EXTRACCIÓN DE SANGRE Y ANÁLISIS FARMACOGENÉTICO.....	39

**Anexo II-CRD. CRD Cuaderno de Recogida de Datos**(Documento separado)

CRD A. IDENTIFICACIÓN Y ANAMNESIS	02
A.01. Identificación: datos sociodemográficos	02
A.02. Antecedentes Personales	02
A.03. Hábitos	02
CRD B. EXPLORACIÓN FÍSICA Y EVALUACIÓN DE USO DE SERVICIOS DE SALUD	03
B.01. Exploración física	03
B.02. Uso de Servicios de Salud	04
CRD C. EVALUACIÓN CLÍNICA GENERAL Y ESPECÍFICA	05
C.01. Evaluación general: calidad de vida	05
Cuestionarios Generales de Calidad de Vida	05
EQ-5D-3L	05
EORTC QLQ-C30 (versión 3)	07
EORTC QLQ-FA13	08
C.02. Tratamiento Farmacológico actual	09
C.03. Evaluación de Reacciones Adversas	09
ESCALA EFECTOS SECUNDARIOS UKU	11
CRD D. EXPLORACIÓN ANALÍTICA	13

## 1. RESUMEN

### 1.1. Antecedentes

Los importantes avances realizados en genética y genómica han abierto la puerta a conocimientos y técnicas con un gran potencial de mejorar el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades, dando paso al concepto de medicina personalizada, al que se ha añadido también el término de Precisión (MPP). El concepto de MPP se basa en el tratamiento de la enfermedad diseñado sobre la base de las necesidades individuales de cada paciente y los factores que influyen en su respuesta a diferentes fármacos. La individualización de la atención al paciente tiene el potencial de limitar los efectos adversos de los medicamentos, crear tratamientos óptimos para cada individuo y disminuir el coste asociado con enfermedades crónicas y complicaciones del uso de fármacos. Sin embargo, para lograr los objetivos de la MPP, se deben abordar diversos desafíos. Hasta la fecha, la implementación de la MPP se ha basado principalmente en los análisis genéticos, siendo necesario añadir otros factores determinantes de la variabilidad en la respuesta al tratamiento (interacciones y condicionantes clínicos), un segundo factor limitante es que las recomendaciones se plantean en base a un fármaco cuando sería necesario evaluar el conjunto del tratamiento, la tercera limitación es que las estrategias suelen ser reactivas, siendo necesario un planteamiento preventivo de la aparición de la reacción adversa o el fracaso al tratamiento, en cuarto lugar es imprescindible incorporar el facultativo en un papel activo permitiéndole acceso a una herramienta de consulta automatizada dotada de algoritmo de interrelación entre las variantes condicionantes de la respuesta a fármacos. Por último, entre las barreras principales de la implementación de la MPP en los servicios de salud es la falta de métodos analíticos estandarizados, protocolos de implementación clínica estructurados y evaluación de la implementación lo que permita su optimización.

En este sentido, para la implantación de la MPP en los sistemas de salud es necesario, por tanto, desarrollar la capacidad de realizar (de forma automatizada) análisis de los polimorfismos genéticos implicados en la respuesta a fármacos, así como implementar una Base de Datos creada con todos los polimorfismos genéticos relevantes, al menos desde el punto de vista regulatorio y de las Guías de Práctica Clínica, para establecer una estrategia preventiva. Del mismo modo, se requiere el desarrollo de conexión con Base de Datos de interpretación, y con un sistema que genere un algoritmo para la elaboración de Informes para el proceso de toma de decisiones, junto con la capacidad de interpretar el significado funcional y generar un informe de acuerdo con la relación entre el resultado generado y la recomendación clínica. Estos son los objetivos principales del Proyecto MedeA, según el Convenio firmado entre la Gerencia del Servicio Extremeño de Salud (SES) y el Ministerio de Ciencia en 2017. Este proyecto implica la necesidad de establecer una cohorte de pacientes para la evaluación del programa, objetivo principal del presente proyecto [MedeA21]<sup>1</sup>: Proyecto MedeA: Publicación en el BOE de 28 de noviembre de 2017 reformado el lunes 18 de Junio de 2018<sup>2</sup> con Adenda el 3 de diciembre de 2019<sup>3</sup>. [Convenio entre el Ministerio de Economía, Industria y Competitividad y el SES para la ejecución del proyecto “Sistema de medicina personalizada aplicada – MedeA”, CPI-2017-09-SES-14]<sup>4</sup>.

### 1.2. Objetivo principal:

Analizar la implementación en la rutina clínica de un programa de farmacogenética y medicina personalizada en pacientes del SES, evaluando a nivel global el impacto en el sistema sanitario, y a nivel individual modificaciones generales en la respuesta clínica y su evolución temporal.

1 [https://www.msbs.gob.es/profesionales/innovacionSanitaria/CCAA/docs/FICHA\\_Extremadura\\_v07062018.pdf](https://www.msbs.gob.es/profesionales/innovacionSanitaria/CCAA/docs/FICHA_Extremadura_v07062018.pdf)

2 <https://www.boe.es/boe/dias/2018/06/18/pdfs/BOE-A-2018-8151.pdf>

3 <https://www.boe.es/boe/dias/2019/12/19/pdfs/BOE-A-2019-18254.pdf>

4 [https://www.ciencia.gob.es/stfs/MICINN/Organismos\\_Intermedios/FICHEROS/Proyectos\\_CPI.pdf](https://www.ciencia.gob.es/stfs/MICINN/Organismos_Intermedios/FICHEROS/Proyectos_CPI.pdf)

### 1.3. Metodología general:

**1.3.1. Diseño:** Estudio **observacional** longitudinal abierto, no aleatorizado, en el que se incluirá población adulta, atendida por el SES, en el que tendrán preferencia aquellos pacientes en tratamiento con fármacos que puedan producir efectos adversos relevantes. Es un estudio naturalístico en el que no se realizará ninguna intervención farmacológica o de otro tipo, tan solo se aportará la información recomendada en ficha técnica (biomarcadores farmacogenéticos, interacciones relevantes y contraindicaciones clínicas).

**1.3.2. Fases del Estudio: Fase 0):** Inicialmente (V0) se realizará una evaluación clínica general para identificar Reacciones Adversas a Medicamentos (RAMs), potencialmente relacionadas con los polimorfismos genéticos estudiados (análisis retrospectivo). Se analizará un panel de biomarcadores genéticos en base a las recomendaciones de las Agencias Reguladoras de Medicamentos (AEMPS y EMA) y Guías Clínicas (CPIC, PharmGKB) incluidos en un Panel Básico que comprenderá inicialmente (**Fase I**) los de evidencia máxima, fundamentalmente farmacocinéticos (CYPs, DPYD, NUT y TPMT), emitiendo un Informe Farmacogenético con recomendaciones tras la visita inicial.

**Fase II):** Posteriormente, tras la finalización de los concursos convocados por el SES (**Fase II**), se analizará el panel completo (todos los biomarcadores recomendados en todos los niveles de evidencia, [SiGEN]), incluyendo los resultados en un Programa de Apoyo a la Prescripción Personalizada [PePS] que integrará a) los biomarcadores farmacogenéticos junto a otros dos grupos de variables también incluidas en Ficha Técnica: b) Interacciones y c) condicionantes clínicos de la prescripción, realizando una segunda evaluación clínica (RAMs) para evaluar el impacto del programa.

Tras emitir el informe correspondiente en JARA según práctica clínica establecida (Fase I), se realizará un seguimiento de los pacientes por un periodo de un máximo de 2 años, para determinar cambios clínicos y/o parámetros de atención sanitaria al paciente tras la emisión del Informe Farmacogenético inicial (I) y, posteriormente, tras puesta en funcionamiento del Programa de Prescripción Personalizada (PePS) (II) (**Tabla 1**).

#### 1.3.3. Variables de estudio.

1) Impacto: 1.1. Clínico: Se determinarán mediante exploración clínica, análisis de laboratorio o pruebas diagnósticas correspondientes, aquellas reacciones adversas (toxicidad) o falta de eficacia, cambio de dosis o abandono de tratamiento, potencialmente relacionados con el fallo en la respuesta al tratamiento para cada participante, empleando las propias analíticas rutinarias que se realizan a los pacientes y/o a través de parámetros procedentes de la historia clínica del mismo. Se registrarán: 1) Datos sociodemográficos, clínicos y de tratamiento farmacológico, 2) Anamnesis, 3) Exploración física, 4) Analítica básica, 5) Evaluación clínica específica.

1.2. Impacto en la utilización de los servicios de salud (número de visitas en primaria, derivación a atención hospitalaria, hospitalización)

#### 2) Variables determinantes de la prescripción

##### 2A) Biomarcadores:

Fase I: Realización de Panel Básico de polimorfismos genéticos de evidencia 1 PharmGKB o A (CPIC), farmacocinética, se realizará una versión ampliada (Panel Básico Ampliado) para la inclusión de ciertos polimorfismos relacionados con fármacos específicos de ciertas especialidades (oncología, etc.).

Fase II: Panel Completo con todas las variantes genéticas y todos los niveles de evidencia. Inclusión de niveles plasmáticos y, potencialmente, de otros biomarcadores para la prescripción.

Metodología: Para el análisis de las diferentes variantes genéticas se extraerá ADN genómico de muestra de sangre periférica y se desarrollará el genotipado mediante análisis de polimorfismos genéticos, principalmente a través de RT-PCR (Real Time-Polymerase Chain Reaction) con sondas TaqMan®, si bien en algunos casos se basará en técnicas de amplificación por PCR convencional o XL-PCR con posterior digestión con enzimas de restricción (siglas en inglés, RFLP: Restriction Fragment Length Polymorphism). Además, con el objetivo de analizar y/o confirmar la correlación entre genotipo analizado y fenotipo clínico, se determinarán en muestras de pacientes psiquiátricos (plasma, suero u orina), niveles de fármacos y metabolitos específicos de determinadas enzimas implicadas en procesos de respuesta y/o seguridad de los tratamientos farmacológicos.

#### 2B) Interacciones farmacológicas:

Base de Datos con los datos de interacciones farmacológicas, mediadas y no mediadas por el genotipo.

#### 2C) Condicionantes clínicos determinantes de la prescripción:

Recomendaciones clínicas en Ficha Técnica o Guías Clínicas: estados fisiológicos (edad, lactancia, embarazo, etc.), clínicos: función hepática, aclaramiento renal, etc.

### **1.4. Equipo Investigador del Proyecto MedeA21**

INVESTIGADOR PRINCIPAL:

- **Adrián LLerena Ruiz** (IP). Farmacología Clínica. Director Científico Proyecto MedeA.

COORDINADORES SUBPROYECTOS DE INVESTIGACIÓN CLINICA

- **Alfonso Barquilla García**. (I) Medicina Familiar y Comunitaria, A.S. Cáceres
- **Francisco Buitrago Ramírez**. (I) Medicina Familiar y Comunitaria, A.S. Badajoz
- **Jesús Cobaleda Polo**. (I) Medicina Familiar y Comunitaria, A.S. Badajoz
- **Javier Sánchez Vega**. (I) Medicina Familiar y Comunitaria, A.S. Navalmoral de la Mata
- **Marta González Cordero**. (II) Oncología, A.S. Badajoz
- **Ignacio Delgado Mingorance** (II), Oncología Médica, A.S. Don Benito-Villanueva de la Serena
- **Agustín Pijierro Amador**. (III) Medicina Interna-Enf. Raras, A.S. Badajoz
- **Ignacio Torres Solís**. (IV) Salud Mental, Servicios Centrales, SES
- **Beatriz Martín Morgado**. (IV) Salud Mental, Servicios Centrales, SES
- **Miguel Ángel Suárez Santisteban**. (V) Nefrología, A.S. Plasencia
- **María del Mar Marcos Toledano**. (VI) Neurología, A.S. Badajoz
- **Rosa Querol Pascual**. (VI) Neurología, A.S. Badajoz
- **Juan Fernández Núñez**. (VII) Urgencias, A.S. Badajoz
- **Juan Manuel Ramiro Lozano**. (VIII) Medicina Interna-U. Lípidos. A.S. Coria
- **Reyes González Fernández**. (IX) Cardiología, A.S. Badajoz

- **Eugenio Chamizo Carmona.** (X) Reumatología, A.S. Mérida
- **Gerardo Blanco Fernández.** (XI) Trasplantes (Hepático), A.S. Badajoz
- **Román Hernández Gallego.** (XI) Trasplantes (Renal), A.S. Badajoz
- **Francisco Félix Rodríguez Vidigal.** (XII) Unidad de Patología Infecciosa, A.S. Badajoz

UNIDAD DE FARMACOGENÉTICA Y MEDICINA PERSONALIZADA MedeA

- **Fernando de Andrés Segura.** Coordinación Laboratorio Farmacogenética
- **María del Carmen Mata Martín.** Genética y Biología Molecular
- **Cristina Lucía Sánchez López.** Técnicas Analíticas
- **Ana Isabel Cortés Martínez.** Ciencia de Datos
- **Ana Carolina Murayama Rosa da Silva.** Enfermería
- **Lorena Yeguas Rosa.** Enfermería
- (Contrato pendiente de asignar: Médico especialista en Farmacología Clínica)

EQUIPO CIENTÍFICO Y DE APOYO A LA INVESTIGACIÓN

- **Eva M. Peñas Lledó.** Profesora Titular Facultad de Medicina UEX (INUBE)
- **Humberto Fariñas Seijas.** Bioestadístico (CICAB-INUBE)
- **Idilio González Martínez.** FEA Psiquiatría (SES-INUBE)
- **Diego Corrales López.** Enfermero (CICAB-INUBE)
- **María Estévez Paredes.** Enfermera (SCReN ISCIII-CICAB-INUBE)
- **Paloma Moyano López.** Study Coordinator-Data Manager (CICAB-INUBE)
- **Inés López Ferrer.** Study Coordinator-Data Manager (CICAB-INUBE)
- **Raquel Marín García.** Bióloga-Laboratorio (CICAB-INUBE)
- **Beatriz Grillo Durán.** Técnico de Apoyo Laboratorio (CIBERSAM-INUBE)

### 1.5. Resumen de la estrategia general del Proyecto

<b>Tabla 1. Resumen del estudio y sus fases</b>			
<b>ESTUDIO</b>	<b>Retrospectivo</b>	<b>Prospectivo I (Preventivo)</b>	<b>Prospectivo II (Preventivo)</b>
Fases	F0: Inicial:	F1: Tras Informe:	FII: Tras Programa de Apoyo a la Prescripción [PoPS]:
Visitas	V0	V1-V2 (tras 3/6 meses de 1)	V3-V4 (tras 3/6 meses de 1,2,3)
Evaluación Clínica, Uso de sistemas de salud	Evaluación de antecedentes	Evaluación de impacto I	Evaluación de impacto II
Evaluación farmacogenética	[Informe Farmacogenético]	Básico: Farmacocinética y máximo nivel de evidencia	Todos los recomendados [SiGEN], y otras variables [PoPS]
Otras variables		1)-Biomarcadores Farmacogenéticos básicos	1)-Biomarcadores FGx - Completo 2)-Interacciones 3)-Variables Clínicas
PoPS: Programa de Apoyo a la Prescripción Personalizada, convocado por concurso en el marco de MedeA			
SiGEN: Sistema de Análisis de Biomarcadores farmacogenéticos para la implementación clínica, convocado por el SES en el marco del Programa MedeA			



## 2. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

### 2.1. Farmacogenética y Medicina Personalizada

La selección de un determinado principio activo para la prescripción farmacológica ha sido realizada tradicionalmente en base a ensayo-error. Sin embargo, la información disponible para aumentar la eficacia y prevenir las reacciones adversas a medicamentos es cada día mayor. Las fuentes de esta información se encuentran en la ficha técnica (en inglés, Summary of Products Characteristics -SmPC-) de cada producto, autorizada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) o la Agencia Europea de Medicamentos (siglas en inglés, EMA). Además, existe información científica disponible y las recomendaciones de diversos consorcios y sociedades científicas (PharmGKB, CPIC) [1-7]. En la actualidad, más de un tercio de SmPCs de la EMA contienen un biomarcador genético, con distintos niveles de relevancia en su recomendación [8]. En España, en base a revisión de las Fichas Técnicas puede estimarse que más del 50% de los fármacos autorizados para su uso en humanos contiene información sobre un biomarcador genético en la Ficha Técnica [Datos propios no publicados].

Por otro lado, además de a) biomarcadores farmacogenéticos, en la Ficha Técnica entre la información útil para aumentar la eficiencia de la prescripción farmacológica se encuentran otros factores: b) interacciones farmacológicas clínicamente relevantes (las interacciones entre fármacos o con alimentos y/o plantas medicinales, etc.); y c) Clínicos (antecedentes personales y familiares de respuesta a fármacos, la fisiopatología de la enfermedad, etc.), marcadores de otra índole (niveles plasmáticos de fármacos y metabolitos), y los datos analíticos (bioquímica /hematología etc.). El desarrollo de la digitalización de la atención sanitaria ha hecho que parte de esta información esté disponible en la historia clínica electrónica, pudiendo ser utilizada en el desarrollo de una herramienta de prescripción guiada que permita optimizar la elección del fármaco en un contexto de politerapia y pluripatología, tal y como recomienda la Estrategia Nacional propuesta por el Senado de España [5] y la recientemente aprobada Estrategia Española de Medicina Personalizada [6].

Si bien la personalización de la medicina y, por ende, de la terapéutica farmacológica existe desde el origen de la terapéutica, siendo su esencia, en la actualidad la enorme información genética generada por el desarrollo de la farmacogenética y la farmacogenómica, la accesibilidad a la información genética junto al desarrollo de herramientas informáticas cada día capaces de manejar mayor cantidad de información, hacen que ya sea una realidad intentar objetivar las numerosas variables que determinan la variabilidad en la respuesta a fármacos. Se ha generado, por tanto, un escenario en el que se hace factible la objetivación de las variables empíricas que han permitido la personalización del tratamiento farmacológico.

### 2.2. Programas de implementación de la Medicina Personalizada

Se han realizado diversas aproximaciones a la implementación de la farmacogenética en la práctica clínica:

A) Modelo caso-a-caso. La decisión de solicitar una prueba genética es individualizada y se basa en la necesidad de utilizar un fármaco influido por una o varias variaciones genéticas específicas. Una ventaja de este modelo es que el resultado de la prueba genética se va a aplicar en la práctica asistencial, ya que la decisión de pedir la prueba genética

5 [https://www.senado.es/legis12/publicaciones/pdf/senado/bocg/BOCG\\_D\\_12\\_341\\_2574.PDF](https://www.senado.es/legis12/publicaciones/pdf/senado/bocg/BOCG_D_12_341_2574.PDF)

6 <https://www.ciencia.gob.es/portal/site/MICINN/menuitem.edc7f2029a2be27d7010721001432ea0/?vgnextoid=6e7cfd89bd64710VgnVCM1000001d04140aRCRD>

está vinculada a la prescripción y su resultado se utiliza como una covariables junto con otras características del paciente en el manejo del fármaco. El mayor inconveniente es el coste de las determinaciones y la poca rapidez con que está disponible, lo que puede hacerlo impracticable con frecuencia. Aunque se han desarrollado determinaciones para su realización “a pie de cama”, esta aproximación está limitada a unos pocos casos [9].

**B) Modelo de genotipado anticipado** [10]. Esta alternativa supone la obtención de la información genética “ab initio”, de manera que estaría disponible cuando el paciente es evaluado y tratado. El desarrollo de un sistema de prescripción personalizada requiere producir la información necesaria para el desarrollo de la farmacogenética como herramienta de apoyo a la prescripción. La evaluación genética rápida y masiva ha sido una de las limitaciones de la implementación de la medicina personalizada que ha cambiado por el desarrollo metodológico producido en los últimos años. Actualmente, el desarrollo de “arrays” permite determinar un número elevado de mutaciones cuyo impacto en la terapéutica es seguro o probable, dada la información disponible. Esta técnica es factible para analizar un gran número de pacientes de los atendidos rutinariamente en el sistema nacional de salud debido a su bajo coste. El segundo reto es hacer que la información estuviera disponible antes de cualquier decisión de prescripción para el desarrollo de una estrategia preventiva [11-13]. Más recientemente, esta aproximación ha dado un paso más y se comienzan a plantear proyectos [14] de genotipado anticipado integrado en la historia clínica electrónica, con el objetivo de: (i) desarrollar e implementar plataformas de genotipado masivo para fármacos de interés; (ii) integrar la información farmacogenética validada en la historia clínica electrónica; (iii) el desarrollo de un repositorio de variantes farmacogenéticas de significado desconocido vinculado a un repositorio de datos fenotípicos procedentes de la historia clínica electrónica.

Existen diversas iniciativas relacionadas con la implementación clínica de la farmacogenética, tanto en Europa como en otros países [15-18], que emplean tanto aproximaciones mediante medidas preventivas (*pre-emptive*) como reactivas (*Point of Care*) (<https://www.icpermed.eu/>). Algunas de ellas incluso se encuentran integradas en diversas plataformas de investigación, que desarrollan análisis genéticos empleando combinaciones sencillas gen-fármaco, arrays genéticos o secuenciación genética [15].

### **2.3. Propuesta del Servicio Extremeño de Salud: Sistema de Medicina Personalizada Aplicada – “MedeA”**

Desarrollo de Sistema de Prescripción Personalizada Validado en Condiciones Clínicas reales en el Servicio Extremeño de Salud [MedeA]. El diseño y desarrollo de un sistema de prescripción personalizada validado en condiciones clínicas reales en el Servicio Extremeño de Salud, en el marco del proyecto MedeA, es fruto del convenio de colaboración firmado entre el Ministerio de Ciencia e Innovación del Gobierno de España y el Servicio Extremeño de Salud (Consejería de Sanidad y Políticas Sociales, Junta de Extremadura). En noviembre de 2017, el Servicio Extremeño de Salud y la Consejería de Sanidad y Servicios Sociales de la Junta de Extremadura suscriben con el Ministerio de Ciencia e Innovación el Convenio de financiación para el proyecto «Sistema de Medicina Personalizada Aplicada-MedeA», perteneciente al Programa Fomento de la Innovación desde la Demanda (FID), dentro del Programa Operativo FEDER de Crecimiento Inteligente 2014-2020 (POCInt), cofinanciado por el FEDER 2014-2020, a fin de establecer la colaboración entre las partes para contribuir a la mejora de los servicios públicos a través del fomento de la innovación empresarial, mediante la selección de las actuaciones y proyectos de compra pública de innovación.

MedeA pretende la implicación de empresas privadas en su desarrollo, a través de la utilización de la Compra Pública Innovadora (CPI) como instrumento de promoción de I+D+i en las empresas y en el marco del modelo de innovación

abierta promovido por el SES y el Ministerio de Ciencia e Innovación. Con este proyecto se aspira desarrollar una plataforma tecnológica que dé cobertura a las necesidades relacionadas con la implementación de la MPP en el Servicio de Salud, que posibilite una visión proactiva y adaptativa del conocimiento entre los profesionales, así como una gestión ágil y eficiente de recursos, tanto humanos como instrumentales y económicos, en el sistema sanitario. El convenio se articula en torno a una línea de actuación u objetivo estratégico: el desarrollo de un Sistema de Apoyo a la Decisión Clínica para la prescripción farmacológica y la investigación clínica, conectable a la historia clínica electrónica en base a la investigación, desarrollo e implementación de datos farmacogenéticos, y otros relevantes, para el uso seguro y eficaz de los medicamentos. En definitiva, MedeA es un proyecto de implementación de la MPP que aspira a utilizar la información farmacogenética y toda aquella relevante para optimizar el binomio seguridad/eficacia en la terapéutica farmacológica en condiciones clínicas habituales.

De forma continua se desarrollan dispositivos, nuevas metodologías y técnicas en relación con la MPP. Los avances de tecnologías de la información posibilitan una gestión más eficiente de la gran cantidad de información que se genera durante el tratamiento. Se abre, por tanto, la puerta a nuevos protocolos de atención sanitaria basados en una medicina individualizada, modificando así la cadena de valor de la sanidad en cuanto a productos, servicios, información y tecnologías sanitarias. Sin embargo, existen diversos factores que median una introducción compleja y lenta de estas nuevas tecnologías en el sistema sanitario. A través de «MedeA» se promueve la incorporación al Sistema Nacional de Salud de nuevas herramientas innovadoras y dispositivos para la toma de decisiones (sistema de apoyo a la prescripción personalizada y estratificación en Ensayos Clínicos) que permitirán avances en el uso seguro y eficaz de los medicamentos, aportando así beneficios a los pacientes y mejoras en la asistencia sanitaria dispensada por los sistemas públicos de salud.

**El objetivo** del Programa de Implementación de Medicina Personalizada Aplicada en el SES [MedeA] es la prevención de RAMs y fracasos terapéuticos para disminuir, en último extremo, costes de los servicios de salud. Para ello es necesario el diseño y desarrollo de un Sistema de apoyo en la toma de decisiones para la Prescripción Farmacológica Personalizada (*“Personalized Oriented Drug Prescription System”* PoPS, por sus siglas en inglés) y la investigación clínica en el SES en condiciones clínicas reales, conectable al sistema de Historia Clínica Electrónica (HCE).

La individualización de la prescripción farmacológica está basada en la objetivación de factores genéticos junto a otros determinantes de la variabilidad en la respuesta. Por tanto, la necesidad que se pretende cubrir es la elección de fármaco y dosis adecuadas, en base a biomarcadores farmacogenéticos, interacciones farmacológicas y datos clínicos relevantes para la prescripción, según las condiciones de cada paciente. Parte de la información necesaria se encuentra en la HCE y otra son de nueva generación. A saber: a) Biomarcadores farmacogenéticos y otros (niveles plasmáticos de fármacos, etc.), b) Interacciones farmacológicas clínicamente relevantes, c) Condicionantes clínicos: Información de la historia clínica (Antecedentes, diagnóstico, tratamiento farmacológico actual y previo; Reacciones Adversas a Medicamentos -RAMs, estados fisiopatológicos; hábitos de vida) y Datos de laboratorio (hematología, bioquímica, etc.).

Con este conjunto de datos se pretende desarrollar un algoritmo de decisión integrado en un Sistema de Apoyo a la Decisión Clínica con una Herramienta de Visualización de Datos Clínicos (*Clinical Decision Support System –CDSS- and Clinical Data Visualization Tool –CDVT-*). El Sistema de Prescripción Personalizada una vez implementado y validado tecnológicamente y clínicamente, permitirá disponer al SES de herramientas que harán factible la consulta en tiempo

real en el entorno de la HCE de variables farmacogenéticas y otras, determinantes en la elección de un fármaco o del paciente a incluir en un Proyecto de Investigación o Ensayo Clínico.

Como consecuencia de los concursos correspondientes, el SES dispondrá de una serie de sistemas que en conjunto integran el Programa MedeA: Sistemas de apoyo a la decisión clínica: 1) Sistema de Prescripción Personalizada [PoPS], basado en datos genéticos y otros evaluados e integrados con una metodología innovadora, aplicable a Atención Primaria y Hospitalaria del SES; 2) un sistema de evaluación basado en datos genéticos y otros, que permita la estratificación de voluntarios sanos y pacientes para su inclusión en proyectos de investigación y Ensayos Clínicos [PePS]. Adicionalmente 3) un sistema de evaluación clínica remota de pacientes para estimar la relación eficacia/seguridad (recopilando RAMs) del tratamiento farmacológico en pacientes en tratamiento habitual, pudiendo recoger datos de la respuesta al tratamiento en la vida cotidiana [SeRAM] y, por último, 4) un Sistema de Genotipación y fenotipificación sistematizado [SiGEN] conectado con el PoPS.

La integración en conjunto de estos sistemas permitirá la implantación de la prescripción basada en biomarcadores genéticos y la utilización para la estratificación de pacientes y voluntarios sanos en la fase de "screening" de voluntarios sanos/pacientes mediante criterios farmacogenéticos, determinantes en futuros Ensayos Clínicos, por ejemplo, en Oncología, creando un Sistema de Apoyo a la Estratificación [PePS].

#### 2.4. La Cohorte Poblacional Proyecto MedeA 2021- [MedeA21]

Para la puesta en marcha de este programa y validación de las herramientas generadas, y en base a los convenios firmados por el SES con el Ministerio de Ciencia es necesaria la evaluación de la implementación del Sistema de Medicina Personalizada en una cohorte real de pacientes contemplada en el Proyecto, la Cohorte poblacional [MedeA21], en la que se realizará la primera evaluación de impacto en el servicio de salud y clínica individual, y se procederá al estudio de un panel de biomarcadores farmacogenómicos de tal forma que pueda validarse el sistema antes de su implementación y durante su despliegue para su uso rutinario, optimizando su utilización (**Tabla 1**).

La información inicial realizada en el contexto de la Cohorte MedeA21 estará a disposición de los profesionales sanitarios y pacientes en el Sistema de Historia Clínica Electrónica JARA, según los procedimientos habituales de la práctica clínica, procediéndose al seguimiento del paciente por un periodo de un año para valorar potenciales cambios en su mejoría clínica y en parámetros de utilización del Sistema Sanitario, debido a la esperada optimización del tratamiento farmacológico.

La generación de esta cohorte poblacional permitirá que en ella se evalúe la importancia relativa de los factores condicionantes de la prescripción establecidas en la Ficha Técnica, para optimizar los algoritmos generados en base a la información teórica y que, adicionalmente, evalúe el impacto en salud que tiene la utilización rutinaria del sistema en la fase de despliegue del mismo, objetivos principales del presente proyecto.

### 3. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

#### 3.1. Contribución a la sostenibilidad de los Servicios de Salud

La objetivación de la observación empírica y su potencial uso en entornos de la historia clínica electrónica es una de las estrategias para la disminución de la variabilidad en la respuesta a fármacos, específicamente de reacciones adversas y fracasos terapéuticos. Esta estrategia puede contribuir de una manera decisiva a la sostenibilidad de los sistemas sanitarios, mediante la disminución de los costes indirectos debidos al fracaso de la terapéutica farmacológica, principalmente a partir del desarrollo de estrategias preventivas. Se ha demostrado que el genotipado previo al tratamiento con diversos fármacos es coste-eficiente [19]. Esta sería, por tanto, la base del desarrollo de un Programa de Medicina Personalizada para la individualización de la terapéutica farmacológica.

#### 3.2. Barreras por superar para la implementación de la Medicina Personalizada en los Servicios de Salud

Aunque se ha proclamado la necesidad de la aplicación generalizada de la Medicina Personalizada o de Precisión, por ejemplo, en el reciente documento general del Senado sobre Estrategia Nacional de Medicina Genómica, Personalizada y de Precisión para el Sistema Nacional de Salud, aún existen barreras para extender su implementación, específicamente a los servicios públicos de salud. Existe un problema adicional la mayoría de las aplicaciones se centran en un único fármaco, si bien el problema radica en seleccionar la prescripción durante polimedicación en pluripatología. La barrera principal detectada para la implementación de la prescripción farmacológica personalizada basada en la información objetiva disponible es la falta de un sistema que permita la selección del tratamiento individual en una situación de politerapia farmacológica (las interacciones son un factor crucial), objetivando la variabilidad genética junto a otros factores implicados en las reacciones adversas y respuesta farmacológica.

En resumen, se pretende disponer de un sistema de prescripción que permita la consulta de variables farmacogenéticas en la elección de un fármaco, contenidas principalmente en las Guías Clínicas y a nivel regulatorio (EMA, AEMPS), con la intención de solucionar las siguientes necesidades: elección de fármaco, y las dosis correspondientes adecuadas, en base, tanto a biomarcadores farmacogenéticos como otros, de acuerdo con las condiciones particulares de cada paciente (p.ej. consumo de otros fármacos, situación clínica y fisiopatológica...), con el fin de prevenir Reacciones Adversas y fracasos terapéuticos, disminuyendo, en último extremo, costes de los servicios de salud.

El presente proyecto de investigación clínica tiene como objetivo principal el estudio de pacientes para generar un primer informe que pueda ser de utilidad, y en segundo lugar servir de cohorte poblacional de validación clínica del proyecto MedeA, en dos niveles: 1) determinando la relevancia relativa de las recomendaciones de la Ficha Técnica de cada medicamento (Biomarcadores Genéticos, Interacciones, Condicionamiento clínico); 2) prospectivamente, evaluando el impacto clínico y sanitario (utilización de los servicios de salud) de la implementación del Informe Farmacogenético (Fase I) y posteriormente la herramienta de Prescripción Personalizada [PoPS] en el enfoque preventivo (Fase II) (**Tabla 1**).

## 4. OBJETIVOS

**4.1. Objetivo principal:** Evaluar la implementación en práctica clínica de un programa de prescripción personalizada, incorporando datos farmacogenéticos, de interacciones y clínicos, en pacientes atendidos por el Servicio Extremeño de Salud (SES) con la respuesta clínica (RAMs). El estudio (ambipectivo) se compone de dos fases (Tabla 1):

- Análisis retrospectivo: relación entre los grupos de variables analizadas-genéticas, interacciones y clínicas- y la respuesta -presencia o no de RAMs o fallo terapéutico-.
- Análisis prospectivo: relación entre disponibilidad de información farmacogenética (Fase I) y de sistema de prescripción personalizada (Fase II), y variables clínicas y sanitarias- utilización de los servicios de salud-.

### 4.2. Objetivos secundarios

**4.2.1.** Definir las variables de respuesta a fármacos en base a evaluación de Ficha Técnica:

- **A)** Desarrollar y establecer un panel de genes como marcadores farmacogenéticos con aplicación en la implementación de un programa farmacogenético, y determinar la frecuencia de polimorfismos farmacogenéticos de relevancia en pacientes asistidos por el SES y, consecuentemente, el potencial impacto en términos poblacionales.
- **B)** Definir interacciones farmacológicas, mediadas o no por biomarcadores farmacogenéticos, y su potencial implicación en la variabilidad en la respuesta al tratamiento farmacológico en base a Ficha Técnica.
- **C)** Definir un panel de variables clínicas condicionantes de la prescripción en base a Ficha Técnica.

**4.2.2.** Definir las variables para evaluación de la respuesta a fármacos:

- **D)** Evaluar la situación clínica individual, calidad de vida, reacciones adversas y potenciales interacciones producidas por el tratamiento farmacológico de los pacientes, en base a datos de la Historia Clínica, la exploración presencial y, potencialmente, a la obtención de variables remotas.
- **E)** Describir los parámetros de utilización de los Servicios Sanitarios por la población estudiada.

**4.2.3.** Definir la relación entre factores condicionantes de la variabilidad, (A,B,C) la situación clínica individual (D) y uso de servicios de salud (E):

- **F)** Determinar la relación entre factores condicionantes de la variabilidad en la respuesta (A: biomarcadores farmacogenéticos, B: interacciones y C: las variables de la historia clínica, determinadas y evaluadas en consulta y por parámetros de telemedicina y la evaluación Clínica (D).
- **G)** Determinar la relación entre factores condicionantes de la variabilidad en la respuesta (A: biomarcadores farmacogenéticos, B: interacciones y C: las variables de la historia clínica, determinadas y evaluadas en consulta y por parámetros de telemedicina y la utilización de servicios de salud (E).

**4.2.4.** Definir los cambios evolutivos tras la implementación de la estrategia preventiva (disponibilidad de informe farmacogenético -Fase I- y de Sistema de Prescripción Personalizada -Fase II-) (**Tabla 1**)

- **H)** Determinar la relación entre el Sistema de Prescripción Personalizada (Informe farmacogenético primero, y posteriormente sistema de selección personalizada de fármacos) y cambios clínicos, en el patrón de uso del servicio de salud, así como en la calidad general de vida del paciente. Potenciales repercusiones farmacoeconómicas.

## 5. METODOLOGÍA

### 5.1. Diseño general del estudio

**5.1.1. Tipo de Estudio:** Se trata de un estudio observacional; a los pacientes incluidos en el estudio se les realizará una exploración convencional de parámetros clínicos y no se realizará ninguna intervención farmacológica.

Se trata de un estudio ambiepectivo con dos fases: un análisis retrospectivo de RAMs y fallos en la respuesta y una segunda prospectiva de a) impacto de una estrategia preventiva de prescripción personalizada en base a un Informe Farmacogenético y posteriormente b) de un Sistema de Apoyo a la Prescripción longitudinal, abierto, no aleatorizado, de análisis de biomarcadores farmacogenéticos y otros condicionantes de la variabilidad en la respuesta a los fármacos (interacciones y variables clínicas) y la presentación de reacciones o acontecimientos clínicos relacionados con los mismos, en el que se constituirá una cohorte abierta a la población atendida por el SES, priorizando la inclusión según gravedad y severidad clínica y el tratamiento farmacológico utilizado, e historia de RAMs o fallos en el tratamiento (**Tabla 1**).

**5.1.2. Diseño:** La cohorte poblacional, será objeto de seguimiento, siendo analizada al menos una vez a) tras el Informe Farmacogenético (V1/2) y b) tras la instauración del Sistema de Apoyo a la Prescripción [PoPS] (V3/4), con la finalidad de analizar la incidencia o aparición de eventos adversos, o recurrentes, en individuos que ya padecen enfermedades diagnosticadas y su relación con la presencia de marcadores farmacogenéticos y otras variables de respuesta a fármacos.

Las estrategias actuales de implementación de la farmacogenética, herramienta de la Medicina de Precisión y Personalizada solo incluyen la información genética; sin embargo, los genotipos no predicen el fenotipo en su totalidad, por ser este una consecuencia de la interacción genético-ambiental, de ahí la necesidad de fenotipar para medir la actividad metabólica real. En este análisis, y particularmente en el caso de pacientes psiquiátricos, cobra especial relevancia la determinación de niveles plasmáticos de fármacos y metabolitos específicos que permitan correlacionar la respuesta predicha del análisis de marcadores farmacogenéticos con el fenotipo clínico observado.

**5.1.3. Equipo de investigación clínica:** El Equipo de investigación clínica pertenece a centros de Atención Primaria o centros hospitalarios del Servicio Extremeño de Salud (SES) (ver 1.4. Resumen), se establecen distintos subproyectos en función de las especialidades médicas y grupos terapéuticos más utilizados (**Tabla 0**).

**5.1.4. Procedimiento de inclusión y seguimiento:** Los investigadores seleccionarán a pacientes de ambos sexos citados en las consultas que sean mayores de edad, que cumplan los criterios de inclusión y no presenten ninguno de los criterios de exclusión que se indican más adelante en este protocolo

El periodo de reclutamiento será de 24 meses (abril 2021 a abril 2023) (**Tablas 2 y 3**). Con un periodo de seguimiento tras la visita inicial (V0) de tres/seis meses (V2/3) del Informe Farmacogenético y a los tres/seis meses del Sistema de Apoyo a la Prescripción (V3/4) (enero 2023 a abril 2024), con de seguimiento del Proyecto se espera para Abril de 2023, y finalización del Proyecto en Septiembre 2024 (**Tablas 2 y 3**), pero podrá ajustarse en función de la velocidad a la que se recluten los pacientes y potenciales cambios en el Proyecto.

5.1.5. Variables Clínicas y de utilización de Servicios de Salud: Las determinaciones analíticas se consideran válidas si se practican en el momento de la inclusión del paciente en el estudio o si se han realizado en los seis meses previos a dicha inclusión (**Tabla 1**).

A) Los datos de los pacientes, identificativos (fecha, lugar de nacimiento, sexo) y variables sociodemográficas y de hábitos (consumo de tabaco, alcohol, cafeína, otras drogas, etc.), el conjunto mínimo básico de datos (CMBD), y los datos propios de la obtención de muestra (volumen de sangre, hora de extracción...), la anamnesis, antecedentes personales y familiares, alergias, diagnóstico, B) las variables de la exploración física (tensión arterial, peso, talla, saturación de oxígeno, etc.), C) la evaluación clínica general y específica para cada subproyecto y D) la analítica básica serán recogidos en el cuaderno de recogida de datos (CRD) por el personal de investigación del proyecto (enfermería o profesionales sanitarios). E) Datos de la utilización de servicios de Salud: visitas a At. Primaria, Hospitalizada, etc.

Los datos serán recogidos por entrevista clínica y de la historia clínica del paciente, que se utilizará como documento fuente. Se recogerán en cada visita, por parte del profesional sanitario (**Tabla 2**), (**Anexo II-CRD**).

## 5.2. Cronograma de visitas evaluación

El número de visitas que se realizarán a los sujetos incluidos en el estudio tras la visita inicial (V0) será de una/dos cada tres-seis meses, V2/3 tras el Informe Farmacogenético y una/dos posterior(es) de seguimiento de la puesta en marcha del Sistema de Apoyo a la Prescripción [PoPS] (V4/5) (**Tabla 2**).

El estudio se divide en diferentes subproyectos en base a las especificidades de cada especialidad médica, cada uno incorporará en el apartado 5 de las variables clínicas exámenes específicos orientados a la evaluación de reacciones adversas de los fármacos más utilizados en la especialidad correspondiente (**Tabla 0**).

5.2.1. Subproyecto Oncología: En el caso de pacientes reclutados que sean diagnosticados de enfermedades oncológicas, se les realizará una exploración convencional de parámetros clínicos y determinaciones analíticas antes de iniciar tratamiento oncológico (día de extracción sanguínea para el análisis genético), el día 1 del ciclo 1 (V1) y en el día 1 de los ciclos 3 (V2) y 6 (V3) de tratamiento oncológico (**Tabla 2**). Su seguimiento será trimestral.

Del mismo modo, el paciente rellenará un cuestionario de calidad de vida estandarizado (EORTC QLQ-C30) para valorar la posible relevancia de las determinaciones evaluadas en el estudio y su impacto sobre la calidad de vida del paciente.

La valoración de las RAMs, en general, pero específicamente en el caso de pacientes oncológicos, se realizará mediante cuestionarios de calidad de vida en las visitas del estudio (**Anexo II-CRD**). Se valorará la presencia de efectos adversos, indicando inicio y fin de estos, y se analizará su relación probable con fármaco(s) conocido(s) en las visitas predefinidas. Se graduarán según Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0.

Para el paciente oncológico, se analizará hemograma, perfil renal y hepático, con el fin de valorar posibles efectos adversos graduados según CTCAE, así como se realizará un análisis de marcadores tumorales (CEA, Ca 19.9 y/o CA 15.3) a criterio del investigador para valorar la respuesta clínica. En las visitas 3 y 4 se valorará la eficacia y/o respuesta al tratamiento oncológico según criterio del clínico, basado en datos clínicos analíticos (marcador tumoral) o evaluación de respuesta por criterios de imagen, de donde se pueden obtener variables de eficacia: supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG).



Se registrarán en el cuaderno de recogida de datos (CRD) los ingresos hospitalarios de los sujetos incluidos en el estudio, así como las visitas a centros de salud y/o servicios de urgencia por consulta médica, y las derivaciones a especialistas (**Anexo II-CRD**).

Los pacientes oncológicos serán los que reciban un seguimiento en cinco/seis visitas: antes de iniciar tratamiento oncológico, el día 1 del ciclo 1 y en el día 1 de los ciclos 3 y 6 de tratamiento oncológico.

**5.2.2. Otros Subproyectos:** El resto de pacientes realizarán, al menos, las visitas V0, V1 (3/6 meses tras V0) y V3 (3/6 meses tras implantación del Programa de Apoyo a la Prescripción, PoPS), dejando las V2 y V4 en función de las posibilidades.

**Tabla 2.** Plan de visitas y registros a realizar en cada una de ellas (\*Obligatorias).

ANÁLISIS-REGISTRO	VISITAS (MESES)	V0*	V1* (3/6M)	V2	V3* (3/6M)	V4
A. SOCIODEMOGRAFICOS- CMBD- Y ANAMNESIS						
B. EXPLORACIÓN FÍSICA						
C. EVALUACIÓN CLÍNICA GENERAL Y ESPECÍFICA						
D. DATOS ANALÍTICOS						
E. UTILIZACIÓN DE LOS SERVICIOS DE SALUD						
ANÁLISIS DE BIOMARCADORES						

### 5.3. Ámbito de estudio

El estudio será desarrollado en los centros donde sean atendidos pacientes del SES: hospitales, centros de atención primaria, centros concertados, etc., así como en el laboratorio de las instalaciones del Hospital Universitario de Badajoz, y contará como responsable por parte del Servicio Extremeño de Salud con el equipo de la Unidad de Farmacogenética del proyecto MedeA, y los investigadores del Proyecto (**Resumen 1.4**).

### 5.4. Criterios de inclusión y exclusión

#### 5.4.1. Criterios de inclusión

Pacientes con diagnóstico reciente y que vayan a ser o estén siendo tratados según práctica clínica habitual, que cumplan con los criterios para participar en el estudio, lean la hoja de información correspondiente, firmen consentimiento informado (**Anexo I**) y acepten participar, siempre que cumplan con los siguientes criterios de inclusión:

**A) Criterios generales para todos los pacientes:**

- Estar registrado en el Servicio Extremeño de Salud.
- No tener barrera idiomática o de comunicación ni presentar discapacidad siendo totalmente dependiente de otra persona.

**B) Oncología.** En el caso de pacientes oncológicos, además, han de cumplir los siguientes criterios:

- Haber sido diagnosticado de un cáncer subsidiario de tratamiento oncológico activo ya sea neoadyuvante, adyuvante o paliativo.
- Esperanza de vida mayor a 3 meses.
- ECOG Performance Status: 0,1 o 2.
- Función orgánica renal y hepática conservada, que vendrá determinado por análisis bioquímico (FG >30 mL/min).
- GOT/GPT en rango de normalidad o menor a 2 veces el LSN según los parámetros de laboratorio del centro, a menos que el paciente tenga enfermedad hepática metastásica con la que el clínico relacione la alteración.

#### C) Salud Mental:

- Pacientes atendidos por los Programas de Plan de Salud Mental de Extremadura (CRPS), en tratamiento con antipsicóticos, diagnosticados de un trastorno mental grave, o ingresados en alguna de las Unidades de Hospitalización Breve del Plan de Salud Mental de Extremadura.

#### 5.4.2. Criterios de exclusión

- Que no cumpla con alguno de los criterios de inclusión anteriormente descritos.
- Negativa por parte del paciente a formar parte de la cohorte inicialmente, o a continuar formando parte de esta en el seguimiento.
- Dificultad manifiesta para el seguimiento.

#### 5.5. Tamaño previsto de la muestra

El muestreo consecutivo es un muestreo no probabilístico muy utilizado que si se realiza correctamente puede ser considerado como un muestreo aleatorio; es decir, que la representatividad de la muestra puede ser semejante a la obtenida con un muestreo probabilístico. En este caso, los pacientes se seleccionan a medida que acuden a consulta y siempre que cumplan los criterios de inclusión.

Los pacientes del SES son susceptibles de ser incluidos en el estudio, de modo que se prevé incluir en el mismo un mínimo de 3000 participantes con el fin de asegurar la frecuencia adecuada de polimorfismos genéticos de relevancia farmacogenética. Durante la Fase de Despliegue del Programa de Apoyo a la Prescripción se estima la inclusión de 4.000 a 8.000 pacientes adicionales, teniendo como horizonte el estudio del 0.1% de la población de Extremadura.

Por ejemplo, *CYP2D6* es uno de los genes más relevantes ya que está implicado en el metabolismo de 25% de los fármacos utilizados habitualmente en la práctica clínica. La frecuencia esperada de población con fenotipos infrecuentes es de aproximadamente un 7-10% de Metabolizadores Lentos y 7-10% de Metabolizadores Ultrarrápidos. La estrategia de implementación MedeA se plantea como objetivo detectar al menos al grupo de personas que no están recibiendo el fármaco adecuado (si hay otra alternativa) o las dosis adecuadas (si no la hay). En Extremadura, con 1.100.000 habitantes, se calcula que puede haber en torno a 110.000 MLs y 110.000 MUs; aproximadamente 200.000 personas con fenotipos infrecuentes. Estudiando el 0.1% de la población se espera diagnosticar en torno a unas 2.000 personas en las que prevenir indicación(es) inadecuada(s), mala(s) dosificación(es) o riesgo(s) de interacciones.

## 5.6. Evaluación clínica y de utilización de los servicios de salud

Una vez que las pacientes aceptan colaborar en el estudio, se les entrega y explica toda la documentación, y se procederá a la extracción de una muestra de sangre para el análisis genético, así como otra muestra para determinación de fármacos y/o metabolitos específicos en pacientes psiquiátricos bajo determinados tratamientos farmacológicos. A todos los participantes que den su consentimiento, se les garantizará el anonimato y la confidencialidad en todo momento.

### 5.6.1. Métodos para la obtención de datos

El proceso de recogida de datos se registrará en el CRD (**Anexo II-CRD**) y consistirá, en un primer momento, tras la firma del consentimiento informado previa lectura y aprobación de voluntariedad de participar en el estudio, en la aplicación de cuestionarios con información Sociodemográfica y Clínica. Se recogerá, asimismo, información sobre el tratamiento del paciente y sobre determinados fenotipos clínicos que hayan podido ser detectados; así, se llevará a cabo una exploración física y el registro de variables clínicas a través de determinaciones analíticas y/o a través del análisis de la Historia Clínica del participante.

Las diferentes variables y análisis clínicos, así como las derivadas de la exploración física, que serán utilizados para la medida y detección de los fenotipos clínicos que han sido descritos con niveles de evidencia elevada por PharmGKB, CPIC y/o DPWG para cada asociación fármaco-gen, se desglosan en los **Anexos II-CRD**.

Los biomarcadores farmacogenéticos por analizar en el estudio, asociados a tratamientos prescritos para pacientes participantes y que poseen nivel mayor de evidencia según PharmGKB y CPIC (específicamente respecto de farmacocinética), se detallan en Metodología.

Por otro lado, el listado de fármacos y fenotipos clínicos (efectos adversos) descritos como potencial consecuencia de la presencia de determinados polimorfismos en el paciente que influyen en la efectividad y seguridad de estos, se desglosan en Metodología.

### 5.6.2. Definición operativa de variables

Las principales variables de estudio, así como las formas de medida se indican en el CRD . Los instrumentos que se requieren para el análisis de las variables a recoger serán los siguientes:

#### A) IDENTIFICACIÓN Y ANAMNESIS

**A1. Identificación y datos sociodemográficos** para la recogida de datos para tal efecto. Se llevará a cabo mediante entrevista personal realizada por el clínico y/o mediante la historia clínica del paciente. Se recogerán las siguientes variables generales para todos los pacientes:

- Iniciales identificativas del paciente.
- Fecha de realización del cuestionario y exploración.
- Edad.
- Lugar de Nacimiento.
- Sexo.
- Confirmación de firma del consentimiento informado.

**A2. Antecedentes Personales**

- Diagnóstico Principal y Secundarios.
- Tratamientos farmacológicos previos.
- Antecedentes personales de intolerancias o reacciones adversas a fármacos.

**A3. Antecedentes Familiares**

- Antecedentes familiares de intolerancias o reacciones adversas a fármacos.
- Inmunodeficiencias congénitas o adquiridas.

**A4. Hábitos**

- Hábitos: cafeína, tabaco, alcohol, sustancias recreacionales o ilícitas, regaliz (únicamente en pacientes con factores de riesgo o diagnóstico a nivel cardiovascular), anticonceptivos, actividad física y/u otros.

Para pacientes psiquiátricos, las siguientes variables también serán anotadas:

- Antecedentes familiares de diagnóstico psiquiátrico.
- Antecedentes de intentos de suicidio.
- Hábitos de consumo de distintos tipos de alcohol y cafeína.

En el caso de pacientes oncológicos se recogerán los siguientes datos adicionales:

- Inmunodeficiencias congénitas o adquiridas.
- Pruebas radiológicas recientes (último año)
- Hábitos de exposición solar.
- Antecedentes de medicación previa de antineoplásicos y/o inmunomoduladores.
- Antecedentes de neoplasias.

**B) EXPLORACIÓN FÍSICA:**

- Habitual: exploración general, piel y fascias, peso, talla, IMC, temperatura, pulso, TA.
- Específica (Salud Mental): Electrocardiograma (para fármacos con potenciales reacciones adversas cardiacas).

**C) EVALUACIÓN CLÍNICA GENERAL Y ESPECIFICA:****C1. Evaluación General: Calidad de Vida:**

En esta exploración se realizarán los siguientes cuestionarios generales relacionados con calidad de vida del paciente:

**Cuestionario EQ-5D-3L.** Es un instrumento genérico y estandarizado elaborado para describir y valorar la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS). Genérico, porque no hace referencia a ninguna enfermedad específica. Estandarizado, porque con este instrumento se pretende valorar un conjunto estandarizado de estados de salud. El propósito original del EQ-5D es generar un índice cardinal de salud, lo cual tiene un considerable potencial para su uso en evaluación económica. Existen dos índices calculados para el EQ-5D-5L que pueden ser utilizados en España. El primero, obtenido a partir de los índices existentes para el instrumento EQ-5D-3L, mediante un enfoque de mapeo que estima las relaciones entre las respuestas a ambas versiones y convierte las respuestas al EQ-5D-5L de EQ-5D-3L, lo

que permite derivar un índice a partir de los existentes para el EQ-5D-3L (**Anexo II**). España es uno de los países que tienen desarrollado dicho índice (<http://www.euroqol.org/about-eq-5d/valuation-of-eq-5d/eq-5d-5l-value-sets.html#c655>) a partir de los valores del EQ-5D-3L [20].

Las variables adicionales se recogerán para pacientes oncológicos:

- **Cuestionario EORTC QLQ-C30** (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core Questionnaire 30*). Es un cuestionario que valora la calidad de vida relacionada en salud (CVRS), así como el estado físico, emocional, social y el funcionamiento global de pacientes diagnosticados de cáncer. EORTC QLQ-C30 se estructura en 5 escalas funcionales (funcionamiento físico, actividades cotidianas, funcionamiento emocional, funcionamiento cognitivo y funcionamiento social); 3 escalas de síntomas (fatiga, dolor y náuseas y vómitos); 1 escala de estado global de salud; y 6 aspectos independientes: disnea, insomnio, anorexia, estreñimiento, diarrea e impacto económico (**Anexo II**).
- Pliegue tricaptal y circunferencial muscular del brazo, Inspección detallada de piel y mucosas, Auscultación pie/mano, Exploración de ganglios y/o cadenas linfáticas, Exploración del sistema nervioso, Palpación abdominal, Astenia y fatiga. En el caso de la recogida de información sobre astenia, fatiga y calidad de vida en pacientes oncológicos se aplicarán:
- **Cuestionario EORTC QLQ-FA13**. La Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC) ha desarrollado un nuevo instrumento multidimensional que mide la fatiga relacionada con el cáncer que se puede utilizar junto con el cuestionario básico de calidad de vida, EORTC QLQ-C30. EORTC QLQ-FA13 posee 13 ítems con propiedades psicométricas, incluidos los aspectos cognitivos y emocionales de la fatiga (**Anexo VI**).

## C2. Tratamiento Farmacológico actual

- Tratamiento farmacológico actual, dosis, pauta de administración, y duración (**Anexo II**).
- Medicación concomitante: vía de administración, dosis, y duración (**Anexo II**).

## C3. Evaluación de Reacciones Adversas

Efectos adversos detectados: duración, intensidad, frecuencia, causa acción frente a los mismos, resultado de la acción y gravedad (**Anexo II**).

C3.1. GENERAL: Se utilizará un cuestionario general realizado en base a las Reacciones Adversas mediadas por variables farmacogenéticas (**Anexo II-CRD**) en las que básicamente se interroga sobre presencia actual o previa de RAMs, duración, severidad, causalidad, etc., y escalas específicas.

C3.2. ESPECIFICAS:

En Oncología se graduarán según **Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0**.

En el caso de participantes que sean pacientes de salud mental:

- **Escala de Efectos secundarios UKU (UKU Side Effect Rating Scale)**: Se trata de una escala diseñada para evaluar los efectos secundarios derivados del consumo de psicofármacos. Está formada por un total de 56 ítems. 54 de ellos se agrupan en 4 subescalas y evalúan el grado en el que están presentes diferentes síntomas y signos, así

como su relación causal con la medicación: a) efectos psíquicos (9 ítems); b) efectos neurológicos (8 ítems); c) efectos autonómicos (11 ítems); d) otros efectos (25 ítems) (anexo 3.1). Los últimos dos ítems (55 y 56) valoran la interferencia de los efectos secundarios sobre el funcionamiento diario del paciente y sus consecuencias sobre la toma de medicación (ninguna, reducción de dosis, retirada o cambio). Los ítems se puntúan en una escala de 0 a 3 (0, no o dudosamente presente; 1, leve; 2, moderado; 3, grave). Es un instrumento heteroaplicado por el clínico.

#### C4. Uso de los Servicios de Salud

Recogiendo información directa o por los datos de su Historia Clínica sobre:

- Visitas al centro de salud por consulta médica, visitas al servicio de urgencias por causas médicas, derivaciones a especialidades y hospitalizaciones.

#### **D) DETERMINACIÓN ANALÍTICA**

Determinación analítica de los parámetros biológicos descritos en el (**Anexo II-CRD**), que se realizarán en los laboratorios del SES aprovechando las propias analíticas rutinarias que se realizan los pacientes y/o a través de parámetros procedentes de la propia historia clínica del paciente. Se recogerán las siguientes variables clínicas:

- **GENERALES:** Hemoglobina, Hematocrito, Volumen corpuscular medio, Hemoglobina corpuscular media eritrocitaria, Concentración de hemoglobina corpuscular media eritrocitaria, Neutrófilos, Linfocitos, Monocitos, Eosinófilos, Basófilos, Plaquetas, Ratio del tiempo de protombina (normalizado INR), Glucosa plasmática en ayunas, o Glucemia basal, Glucohemoglobina, Urea, Creatinina, Colesterol total, HDL, LDL, Triglicéridos, Albúmina, Proteínas totales, Ácido úrico sanguíneo, Bilirrubina total, Análisis sanguíneos de la función hepática, Hematíes, GPT, GOT, GGT y LDH (CPK en ocasiones). Prueba de embarazo para mujeres en edad fértil (en caso de que proceda)

- **ESPECIFICAS.** Las variables que se indican a continuación serán anotadas en el caso de:

Pacientes oncológicos: Amplitud de distribución eritrocitaria, Leucocitos, Actividad de protrombina, Tiempo de protrombina, INR, Tiempo parcial de Tromboplastina activado (aPTT), Ratio del aPTT, Fibrinógeno derivado, FG estimado, Fosfatasa alcalina, LDH.

Pacientes de Salud Mental, se registrarán las siguientes variables adicionales: GGT, TSH, T4, Ácido fólico, Vitamina B12, Sodio, Potasio, Calcio, Magnesio, Fósforo

**D) EVALUACIÓN DE USO DE LOS SISTEMAS DE SALUD:** Número de visitas a Atención Primaria, Hospitalizada, visitas a Urgencias, hospitalizaciones y tiempo.

### **5.7. Evaluación farmacogenética**

#### **5.7.1. Metodología general Biología Molecular:**

Extracción de ADN y RT-PCR (Real Time-Polymerase Chain Reaction) con sondas TaqMan®, para el análisis de polimorfismos genéticos de genes de interés (Metodología), según el procedimiento que sigue: -

Se realizará la extracción de una muestra de sangre periférica (tubo de 3 mL con EDTA K2) que se enviará al laboratorio de análisis, donde se procederá a la extracción de ADN genómico. Conservar el tubo de sangre a 4°C hasta la extracción de ADN genómico.

La extracción de ADN genómico de alta calidad se realizará a través de un kit de purificación rápido y seguro QIAamp DNA blood (QIAGEN), y posteriormente se cuantificará.

Determinación de mutaciones y genotipos de los diferentes genes en estudio (**Tablas 3 y 4**), a través de la metodología RT-PCR (Real Time-Polymerase Chain Reaction) con sondas TaqMan®. En algunos casos, la metodología a aplicar se basará en técnicas de amplificación por PCR o XL-PCR con posterior digestión con enzimas de restricción (RFLP: Restriction Fragment Length Polymorphism) en caso de que sea necesario.

Una vez determinado el genotipo de dichas muestras se realizará una estratificación de estas, de modo que se seleccionen individuos categorizados como metabolizadores lentos, intermedios y rápidos para cada gen estudiado (si dicha clasificación es aplicable al gen en estudio), de modo que se pueda relacionar el genotipo que portan con la actividad potencial metabólica real de las enzimas analizadas. El panel de genes detallado en este protocolo puede ser modificado a lo largo del estudio si se encuentran evidencias firmes de la posible implicación de otros genes y/o variantes específicas de los ya incluidos que puedan afectar a la respuesta del participante al tratamiento farmacológico.

Adicionalmente, en el caso de los pacientes psiquiátricos bajo tratamiento con fármacos antipsicóticos (**Tabla 5**), se extraerá una muestra adicional de sangre periférica (2 tubos de 3 mL con EDTA K2) que se debe invertir cuidadosamente entre 5-10 veces y centrifugar 10 min a 3500 rpm. Recoger el plasma y trasvasar a tubos de plástico de 4 mL, los cuales se deberán congelar (a -20°C, o -80°C si es posible). Este proceso entre la extracción y la congelación no debería durar más de 45 minutos.

En cada uno de los tubos se deberá anotar el código del sujeto junto al número de extracción o recogida que proceda.



**Figura 1.** Imagen de tubo Extracción Sangre para obtención de ADN genómico

#### 5.7.2. Metodología general Niveles Plasmáticos:

Extracción de sangre periférica en pacientes psiquiátricos para la determinación de niveles plasmáticos de fármacos y metabolitos específicos relacionados con la funcionalidad real de polimorfismos genéticos analizados (**Metodología**).

#### 4.7.3. Metodología general Fenotipos Clínicos:

**Listado de fármacos y fenotipos clínicos** para la recogida de datos para tal efecto. La recogida de datos se llevará a cabo mediante entrevista personal apoyada con información del historial clínico del paciente. Se aportará una lista con fármacos prescritos para pacientes con patologías que presentan asociaciones fármaco-gen con alto nivel de evidencia de acuerdo con PharmGKB y CPIC (**Tabla 4-6**), así como una lista con fenotipos clínicos descritos como consecuencia de la existencia de determinados polimorfismos en el paciente, que influyen en el perfil de eficacia y/o seguridad para cada uno de los fármacos. Se indicará qué fármaco de la lista ha sido prescrito para el paciente, y si se ha detectado algún/os de los fenotipos clínicos identificados en Ficha Técnica o Guías Clínicas.

## 5.8. Procedimiento

El estudio se compone de dos fases:

### 5.8.1. Análisis farmacogenético:

Tras la firma del consentimiento informado (**Anexo I-CI**), se realizará la extracción de una muestra de sangre que se enviará al laboratorio de análisis (Unidad de Farmacogenética MedeA HUB), donde se procederá a la extracción de ADN, como se ha especificado previamente. Una vez determinado el genotipo se extrapolarán los fenotipos asociados para relacionarlos con la potencial aparición de reacciones adversas.

Los pacientes psiquiátricos bajo prescripción de determinados fármacos antipsicóticos o antidepresivos (**Anexo II-CRD**), se les extraerá una muestra adicional de sangre en cada visita (**Metodología**) para la determinación en plasma de dichos fármacos y metabolitos específicos correspondientes, de modo que permita analizar la correlación entre los marcadores farmacogenéticos determinados y los niveles reales de dichos fármacos en estos pacientes.

**Fase I: Informe Farmacogenético:** Este análisis inicial estará disponible en JARA para que tanto el personal sanitario (facultativo responsable de la prescripción, enfermería, etc.) y el paciente puedan conocer los resultados de un informe farmacogenético básico (con fármacos específicos), en el que se detallará los resultados y las recomendaciones por cuanto al tratamiento en base a la AEMPS-EMA y Guías Clínicas, en base al análisis del panel de Variantes Genéticas expuesta en la **Tablas 3 y 4**. En pacientes psiquiátricos (y potencialmente oncológicos) se añadirán la evaluación del fenotipo metabólico a partir de los niveles plasmáticos de fármacos (**Tabla 5**).

**Tabla 3a. Panel de variantes alélicas básicas preseleccionadas para su estudio CYP2D6 y CYP2C9).**

Gen	Variantes alélicas	Cambio genético	Cambio proteico	Efecto en la función de la enzima
CYP2D6	CYP2D6*2	2851C>T; 4181G>C	R296C; S486T	Normal
	CYP2D6*3	2549delA	259 Frameshift	Nula
	CYP2D6*4	100C>T; 1846G>A	P34S; Error de Splicing	Nula
	CYP2D6*5	Delección CYP2D6	Delección de CYP2D6	Nula
	CYP2D6*6	1707delT	118Frameshift	Nula
	CYP2D6*9	2615-2617delAAG	K281del	Disminuida
	CYP2D6*10	100C>T	P34S	Disminuida
	CYP2D6*17	1023C>T	T107I	Disminuida
	CYP2D6*29	3183G>A;	V338M	Disminuida
	CYP2D6*35	-1584C>G; 31G>A	V11M	Normal
	CYP2D6*41	2988G>A	Error de Splicing	Disminuida
	CYP2D6wt/*2xN		N genes activos	Incrementada
CYP2C9	CYP2C9*2	430C>T	R144C	Disminuida
	CYP2C9*3	1075A>C	I359L	Disminuida
	CYP2C9*5	1080C>G	D360E	Disminuida
	CYP2C9*6	818delA	273Frameshift	Nula
	CYP2C9*8	449G>A	R150H	Disminuida



**Tabla 3b. Panel de variantes alélicas básicas preseleccionadas para su estudio (CYP2C19).**

Gen	Variantes alélicas	Cambio genético	Cambio proteico	Efecto en la función de la enzima
CYP2C19	CYP2C19*2	681G>A	Error de Splicing	Nula
	CYP2C19*3	636G>A	W212X	Nula
	CYP2C19*4	1A>G	GTG codón de inicio	Nula
	CYP2C19*5	1297C>T	R433W	Nula
	CYP2C19*17	-806C>T		Incrementada

**Tabla 4. Panel de variantes alélicas seleccionadas de acuerdo a posibles tratamientos específicos**

Gen	Variantes alélicas	Cambio genético	Cambio proteico	Efecto en la función de la enzima
<i>Trasplantes (inmunosupresores)</i>				
CYP3A4	CYP3A4*22	15389C>T		Disminuida
CYP3A5	CYP3A5*3	6986A>G	Error de Splicing	Disminuida
<i>Cardiología (anticoagulantes y estatinas)</i>				
CYP4F2	CYP4F2*3	1297C>T	V433L	Incrementada
SLCO1B1	SLCO1B1*5	521T>C	V174A	
VKORC1	VKORC1*2	-1639G>A		
	rs9934438	1173C>T		
<i>Oncología (antineoplásicos)</i>				
*DPYD	DPYD*2A	1905+1G>A	Error de Splicing	Nula
	DPYD*13	1679T>G	I560S	Nula
	rs67376798	2846A>T	D949V	Disminuida
	rs75017182 (HapB3)	1129-5923C>G		Disminuida
<i>Enfermedades sistema inmune (tiopurinas)</i>				
*TPMT	TPMT*2	16420G>C	A80P	Disminuida
	TPMT*3A	460A>G	A154T	Nula
	TPMT*3C	719A>G	Y240C	Disminuida
	TPMT*4A	29363G>A		Disminuida
*NUDT15	"rs116855232"	415C>T	R139C	

**Tabla 5 Fármacos y metabolitos específicos a determinar para su estudio en pacientes psiquiátricos.**

Fármaco	Metabolito Activo	Genes
Citalopram	N-desmetilcitalopram	CYP2C19
Amitriptilina	Nortriptilina	CYP2D6, CYP2C19
Aripiprazol	Dehidroaripiprazol	CYP2D6
Clomipramina	Norclomipramina	CYP2D6, CYP2C19
Imipramina	Desipramina	CYP2D6, CYP2C19
Sertralina	Norsertalina	CYP2C19, CYP2D6
Doxepina	Nordoxepina	CYP2D6, CYP2C19
Risperidona	Paliperidona	CYP2D6
Venlafaxina	Desvenlafaxina	CYP2D6

### 5.8.2. Análisis clínico y de utilización de los servicios de salud:

Para la detección de los fenotipos clínicos relacionados con las respuestas a los tratamientos. El estudio realizará el seguimiento tras la evaluación inicial en la inclusión (V0) del paciente por un periodo de 3/6 meses (V1) y los tres primeros ciclos de tratamiento en el caso de pacientes oncológicos (con una visita adicional), donde se realizará una segunda visita, así como una tercera visita a los 18 meses (si es posible), en la que se recogerá el mismo tipo de información que en la visita previa (**Tabla 2**). Adicionalmente se realizará una segunda/opcionalmente tercera visita (V2, con una visita adicional en oncología) a los 3/6 meses de utilización del Sistema de Prescripción Personalizada (PoPS).

Ciertos datos se registrarán en una sola visita en el momento de la inclusión (V0): A) Sociodemográficos y Antecedentes: antecedentes personales y familiares, alergias, una breve historia sobre el diagnóstico de la enfermedad, y medicación prescrita y concomitante de la historia clínica del paciente, que se utilizará como documento fuente. Los datos identificativos del paciente (fecha, lugar de nacimiento, sexo) hábitos tóxicos (consumo de tabaco, alcohol, cafeína y otras drogas) y los datos propios de la prueba (volumen de sangre, hora de extracción) así como tensión arterial, peso, talla y saturación de oxígeno serán recogidos por el personal de enfermería o profesional sanitario en el CRD (**Anexo II-CRD**).

En cada Visita de seguimiento (V1) y V(2), se realizará: **B**) Exploración Física, **C**) Evaluación clínica **D**) Analítica, **E**) Utilización de los Servicios de Salud (**Anexo II-CRD**).

**B**) Se llevará a cabo una exploración física por el facultativo, recogiendo datos relacionados con calidad general de vida, un examen físico rutinario que incluirá exploración física detallada, y se registrará información sobre el uso de los sistemas de salud y los tratamientos prescritos por parte del participante.

**C**) La evaluación clínica incluye un cuestionario de calidad general de vida estandarizado (EORTC QLQ-C3).

- Pacientes Oncológicos: El paciente oncológico rellenará un cuestionario de calidad de vida estandarizado (EORTC QLQ-C3), en las 4 visitas del estudio (**Tabla 2**).

Se valorarán la presencia de fenotipos clínicos y/o efectos adversos, indicando inicio y fin y relación probable con fármaco conocido, en las visitas predefinidas para cada caso. Los efectos adversos se graduarán según Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0.

- Subproyecto Oncología: En el caso de pacientes oncológicos, en las visitas 3 y 4 se valorará eficacia y/o respuesta al tratamiento oncológico según criterio del clínico, basado en datos clínicos analíticos (marcador tumoral) o evaluación de respuesta por criterios de imagen de donde se pueden obtener variables de eficacia: supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG). Dentro del seguimiento habitual, se les podrán extraer muestras de sangre para valorar la situación clínica de cada paciente.

- Subproyecto Salud Mental: rellenarán, en la visita inicial y en las de seguimiento a los 12 y 18 meses (**Tabla 2**), tanto el cuestionario de calidad general de vida estandarizado común a todos los participantes (EORTC QLQ-C3), como los siguientes cuestionarios o escalas, según apliquen: Escala de Efectos Secundarios UKU.

## 5.9. Evaluación de Acontecimientos Adversos

### 5.9.1. Evaluación de la gravedad e intensidad

El investigador es responsable de la evaluación de la intensidad, que es una observación clínica y describe la intensidad del acontecimiento según las tres categorías siguientes:

- Leve: Síntomas transitorios, sin interferencia con las actividades diarias del paciente.
- Moderado: Síntomas marcados, interferencia moderada con las actividades diarias del paciente.
- Grave: Interferencia considerable con las actividades diarias del paciente.

### 5.9.2. Evaluación de la causalidad

El investigador es responsable de la evaluación del grado de relación. Los siguientes puntos se tendrán en cuenta para la evaluación de la relación:

#### *Relación causal razonable*

Hay una relación causal razonable entre una especialidad médica en investigación y el Acontecimiento Adverso:

- Secuencia temporal con la administración del fármaco.
- El acontecimiento puede atribuirse completamente a la administración del medicamento.
- Acción farmacológica conocida del medicamento.
- Pruebas específicas disponibles (prueba de alergia positiva, anticuerpos, metabolitos).
- Como reacción adversa al fármaco en la información del producto (prospecto).
- Notificado en la bibliografía como una posible reacción adversa.
- Eliminación de la exposición.
- Nueva exposición positiva (el acontecimiento reaparece al reiniciar la exposición a la medicación).
- No explicado de otro modo por el estado clínico del paciente ni la historia médica ni por otros agentes / terapias concomitantes, etc.

#### *Sin relación causal razonable*

No hay una relación causal razonable entre la especialidad médica en investigación y el Acontecimiento Adverso:

- No hay secuencia temporal razonable con la administración del fármaco
- El acontecimiento se explica por varios otros factores tales como el estado clínico del paciente, la historia médica, la nutrición u otros agentes / terapias concomitantes.
- La etiología se ha aclarado y no está de ninguna manera relacionada con la medicación.
- No existe motivo para sospechar una relación causal con la medicación y Las investigaciones han establecido esto sin dejar ninguna duda razonable.

Para la documentación de la causalidad se usarán los siguientes parámetros según los parámetros de causalidad del WHO-UMC:

- **Probable:** Buenos motivos y documentación suficiente para suponer una relación causal.
- **Posible:** Una relación causal es concebible y no puede descartarse.
- **Improbable:** Acontecimiento está probablemente relacionado con una etiología distinta a la medicación en estudio.

- **No relacionado:** Buenos motivos y documentación suficiente para excluir una relación causal.

### 5.9.3. Evaluación del resultado

Deben tenerse en cuenta las siguientes categorías de desenlace:

- Recuperado sin secuelas: totalmente recuperado o el estado ha vuelto al nivel observado en el nivel inicial.
- Recuperado con secuelas: como resultado del Acontecimiento Adverso, el paciente padece discapacidad / incapacidad persistente y significativa (por ejemplo, se quedó ciego, sordo o parálítico).
- Mejorado, pero aún no recuperado.
- Todavía en curso (no recuperado).
- Muerte.
- Desconocido

### 5.10. Tratamiento de los pacientes

No aplica debido a la naturaleza no intervencionista del estudio. Es importante destacar que la evaluación del tratamiento para la patología diagnosticada debe ser previa al estudio y que no se aplicará a los participantes ninguna intervención no habitual en la práctica clínica.

### 5.11 Tratamiento estadístico

En primer lugar, se realizará una descripción de las variables utilizadas en el estudio. Para las variables de tipo cuantitativo se calcularán las principales medidas estadísticas de centralización, de dispersión y de forma (media, mediana, rango, desviación estándar, cuartiles, mínimo, máximo, etc.). Para las variables de tipo cualitativo se determinarán tablas de frecuencias y de porcentajes. El estudio descriptivo incluirá también gráficas apropiadas para cada tipo de variable. Se calcularán índices de asociación entre las diferentes variables (en dependencia del tipo: coeficiente de contingencia de Cramer, coeficientes de correlación de Pearson y de rango de Spearman, etc.). Toda la descripción antes mencionada se efectuará para el total de la cohorte, para subgrupos seleccionados y en los diferentes momentos evaluados.

En los análisis retrospectivo y prospectivo, para evaluar la relación entre los grupos de variables analizadas con las variables de respuestas se realizarán análisis uni- y multivariado:

#### Análisis univariado:

Se analizará la potencial asociación entre las variables independientes (genética, interacciones, clínicas) y las variables de respuesta. Si las variables independientes son cualitativas se construirán tablas de contingencia. Se analizará si hay diferencias significativas entre las diferentes proporciones mediante la prueba chi-cuadrado de Pearson o prueba exacta de Fisher (si las variables son nominales) o la prueba de asociación lineal por lineal (si las variables son ordinales).

Si las variables independientes son cuantitativas se calcularán los indicadores de la tendencia central (media, mediana) de cada variable en las diferentes categorías de las variables de respuesta. Para evaluar si hay diferencias significativas se utilizará la prueba t de Student (cuando la variable de respuesta posea dos categorías) o ANOVA (cuando la variable de respuesta posea más de dos categorías); si el supuesto de normalidad no puede asumirse, las pruebas anteriores se sustituirán por sus sucedáneos no paramétricos (U de Mann Whitney o Kruskal-Wallis).

#### Análisis multivariado:

Para estimar la fuerza de la asociación de cada variable independiente, controlando el efecto confusor que podrían incorporar el resto de las variables, se utilizará la regresión logística múltiple (variable de respuesta dicotómica) o la regresión lineal múltiple (variable de respuesta cuantitativa). Para evitar la multicolinealidad (problema que puede provocar un mal ajuste del modelo y que surge cuando las variables independientes del modelo están altamente correlacionadas, es decir, comparten entre sí la misma información) se realizará una selección de aquellas variables que resulten significativas en el análisis univariado y no estén fuertemente asociadas. Para apreciar las variables que mayor influencia tienen sobre las variables de respuesta, una vez controladas el resto de las variables, en el ajuste del modelo de regresión (logística o lineal) se utilizará un procedimiento de selección de variables paso a paso (stepwise). Por último, para evaluar el impacto de la intervención (incorporación de información farmacogenética para la prescripción) se comparará el comportamiento de las variables de respuesta de la cohorte (estudio longitudinal) en los diferentes momentos (antes y después de la intervención) se utilizarán técnicas de análisis con medidas repetidas (en dependencia de las características de las variables analizadas se utilizará: prueba de Friedman, ANOVA de medidas repetidas, MLG, etc.).

Se evaluará la presencia y patrones de información faltante (datos perdidos, no respuesta, etc.) para el consecuente uso de técnicas de manejo de estos datos.

El análisis estadístico se realizará con el software SPSS para Windows, versión 24 (SPSS Inc., Chicago, IL, Estados Unidos). El nivel de significación estadística se establecerá en 5%.

## 6. PLAN DE TRABAJO: CRONOGRAMA

El periodo de inclusión de pacientes se estima en 24 meses a partir del inicio del estudio (inicio abril 2021).

Año	2021				2022				2023				2024			
	Trimestre	1-3	4-6	7-9	10-12	1-3	4-6	9-10	11-12	1-3	4-6	7-9	10-12	1-3	4-6	7-9
<b>Actividad</b>																
<i>Revisión Bibliográfica</i>																
<i>Elección Instrumentos</i>																
<i>Diseño protocolo</i>																
<i>Diseño base de datos</i>																
<i>Selección investigadores</i>																
<i>Formación investigadores</i>																
<i>Recogida de datos Fase I</i>																
<i>Fase II (evaluación del despliegue del PoPS y SiGEN)</i>																
<i>Seguimiento y Análisis datos</i>																
<i>Evaluación de Resultados</i>																
<i>Publicación y difusión</i>																

- Documentación y permisos: 1 mes (abril 2021)
- Selección de Investigadores, entrega de CRD: 1-3 meses (abril- junio 2021)
- Captación e inclusión de sujetos V0 y V1/3 (Fase I): de abril 2021 hasta abril 2023 (24 meses)
- Evaluación Fase II (V3/4): de enero 2023 a abril 2024.
- Evaluación de primeros resultados: a los 3 meses.
- Publicación y difusión: a los 9 meses.

## 7. ASPECTOS ÉTICOS DE LA INVESTIGACIÓN

### 7.1. Realización ética del estudio

Este estudio se realizará de acuerdo con la Declaración de Helsinki sobre principios éticos para la investigación médica en sujetos humanos, adoptada por la Asamblea General de la Asociación Médica Mundial (1996). Además, el estudio se realizará de acuerdo con el protocolo, buena práctica clínica (BPC) de acuerdo con las directrices de la conferencia internacional sobre armonización (ICH) y los requisitos normativos para las instituciones participantes.

El estudio se realizará según un protocolo revisado por el CEI competente en la CA de Extremadura.

El estudio se realizará por personas científica y médicamente cualificadas; los beneficios del estudio están en proporción con los riesgos; se respetarán los derechos y el bienestar de los sujetos; los médicos que realizan el estudio no encuentran que los riesgos superen los posibles beneficios y cada sujeto facilitará su consentimiento informado sin coacción.

Se realizarán sub-estudios bajo este protocolo de investigación o se pueden utilizar las muestras resguardadas para otro tipo de estudios. Los sub-estudios y estudios diferentes a los incluidos en este, que requieran visitas, recolección de datos o muestras adicionales, tendrán un consentimiento informado aparte y serán revisados por el Comité de Ética competente antes de incluir participantes en los mismos, por lo que existe la posibilidad de contactar nuevamente a los sujetos para obtener este consentimiento.

### 7.2. Consentimiento e información al paciente

El investigador presentará un modelo de consentimiento informado apropiadamente realizado, por escrito, en cumplimiento con la BPC según las directrices de la ICH y los requisitos legales locales al CEI para su revisión y aprobación antes de iniciar el estudio. Antes de introducir sujetos en el estudio, se revisará una copia de consentimiento informado aprobado por el CEI con el posible participante, y se firmará y fechará. El investigador proporcionará una copia del formulario de consentimiento informado firmado de cada sujeto y conservará una copia en el archivo del estudio del sujeto.

### 7.3. Criterios de retirada de los sujetos

Los sujetos pueden retirar su consentimiento para su participación en cualquier momento sin perjuicio. Adicionalmente, el investigador puede retirar a un sujeto si, según la opinión clínica del investigador, está en el mejor interés del sujeto o si el sujeto no puede cumplir con los requisitos del protocolo.

El investigador puede interrumpir el protocolo en cualquier momento. Los motivos para detener el estudio pueden incluir, pero no se limitan a, los siguientes:

- Inclusión inadecuada de sujetos;
- Recogida de datos inadecuada o imprecisa.

Se debe registrar en el CRD el motivo de la retirada del paciente del estudio. No se sustituirán los pacientes retirados.

## 8. CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS

Los datos del estudio deben ser verificables con los datos fuente, lo que necesita el acceso a todos los registros originales, informes de laboratorio y registros de sujetos. Por tanto, el investigador debe acceder a permitir el acceso a los registros de sujetos y los datos fuente deben estar disponibles para todos los datos del estudio. Los sujetos o sus representantes legales también deben permitir el acceso a los registros médicos de los sujetos y se les informará de esta necesidad y expresarán su acuerdo cuando faciliten el consentimiento informado.

Las características del CRD deben ser las necesarias para facilitar un desarrollo y cumplimentación muy simple, cómodo y accesible, se realizará utilizando el REDCap, alojado en los Servidores del SES. REDCap es una plataforma de software segura basada en la web que se diseñó para respaldar la recogida de datos en estudios de investigación, proporcionando 1) una interfaz intuitiva para la captura de datos validados; 2) permite el rastreo de la manipulación de los datos así como los procedimientos de extracción; 3) está compuesta por módulos que además hacen exportaciones automáticas de datos para todos los paquetes estadísticos más comunes; y 4) tiene procedimientos para la integración e interoperabilidad de datos con fuentes externas (21,22).

Para preservar y cumplir la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal y Garantía de los Derechos Digitales 3/2018, de 5 de diciembre, no aparecerán los nombres y apellidos completos. Todos los campos de variables estarán claramente explicados en el mismo CRD, para que no surja ninguna duda.

El registro de selección recogerá información pertinente sobre todos los sujetos seleccionados. No se completará un CRD para los sujetos que sean fallos en la selección. Se completará un CRD para los sujetos que avancen hacia la aleatorización hasta la terminación del estudio o fin del estudio (**Anexo II-CRD**).

## 9. MONITORIZACIÓN DEL ESTUDIO Y CONSERVACIÓN DE REGISTROS

Se podrán revisar los documentos fuente para confirmar que los datos recogidos en cada CRD son precisos. El investigador y la institución garantizan el acceso directo a los documentos fuentes a las autoridades competentes para su verificación.

## 10. REFERENCIAS

1. Centro de información online de medicamentos de la AEMPS-CIMA. <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
2. M. Whirl-Carrillo, E.M. McDonagh, J. M. Hebert, L. Gong, K. Sangkuhl, C.F. Thorn, R.B. Altman and T.E. Klein. "Pharmacogenomics Knowledge for Personalized Medicine" *Clinical Pharmacology & Therapeutics* (2012) 92(4): 414-417.
3. CPIC: Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium of the Pharmacogenomics Research Network. *Clin Pharmacol Ther.* 2011-3 Relling M V, Klein T E.
4. Peñas-Lledó EM, Llerena A. CYP2D6 variation, behaviour and psychopathology: implications for pharmacogenomics-guided clinical trials. *Br J Clin Pharmacol.* 2014 Apr;77(4):673-83.
5. Llerena A, Peñas-Lledó E, de Andrés F, Mata-Martín C, Sánchez CL, Pijjerro A, Cobaleda J. Clinical implementation of pharmacogenetics and personalized drug prescription based on e-health: the MedeA initiative. *Drug Metab Pers Ther.* 2020 Sep 1;35(3).
6. Hicks JK, Bishop JR, Gammal RS, Sangkuhl K, Bousman CA, Leeder JS, Llerena A, Mueller DJ, Ramsey LB, Scott SA, Skaar TC, Caudle KE, Klein TE, Gaedigk A. A Call for Clear and Consistent Communications Regarding the Role of Pharmacogenetics in Antidepressant Pharmacotherapy. *Clin Pharmacol Ther.* 2020;107(1):50-52.
7. Shah RR, Gaedigk A, Llerena A, Eichelbaum M, Stingl J, Smith RL. CYP450 genotype and pharmacogenetic association studies: a critical appraisal. *Pharmacogenomics.* 2016;17(3):259-75.
8. Buscador de medicamentos y fichas técnicas de la Agencia Europea del Medicamento (EMA). <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>.
9. Roberts, J.D. et al. Point-of-care genetic testing for personalisation of antiplatelet treatment (RAPID GENE): a prospective, randomised, proof-of-concept trial. *Lancet.* 2012 May 5;379(9827):1705-1711.
10. Johnson JA, Burkley BM, Langae TY et al. Implementing personalized medicine: development of a cost-effective customized pharmacogenetics genotyping array. *Clin Pharmacol Ther* 2012; 92:437-439.
11. Crews KR, Hicks JK, Relling MV and Evans WE. Pharmacogenomics and Individualized Medicine: Translating Science Into Practice. *Clin Pharmacol Ther* 2012; 92:467-475.
12. Bielinski SJ et al. Preemptive genotyping for personalized medicine: design of the right drug, right dose, right time using genomic data to individualize treatment protocol. *Mayo Clin Proc.* 2014 Jan;89(1):25-33.
13. Pulley, J.M. et al. Operational implementation of prospective genotyping for personalized medicine: the design of the Vanderbilt PREDICT project. *Clin. Pharmacol. Ther* 2012; 92:87-95.
14. Rasmussen-Torvik LJ, Stallings SC, Gordon AS et al. Design and anticipated outcomes of the eMERGE-PGx project: a multicenter pilot for preemptive pharmacogenomics in electronic health record systems. *Clin Pharmacol Ther.* 2014 Oct;96(4):482-489.
15. Reisberg S, Krebs K, Lepamets M, Kals M, Mägi R, Metsalu K, et al. Translating genotype data of 44,000 biobank participants into clinical pharmacogenetic recommendations: challenges and solutions. *Genet Med.* 2019 Jun;21(6):1345-1354.
16. Pulley JM, Denny JC, Peterson JF, Bernard GR, Vnencak-Jones CL, Ramirez AH, et al. Operational implementation of prospective genotyping for personalized medicine: the design of the Vanderbilt PREDICT project. *Clin Pharmacol Ther.* 2012 Jul;92(1):87-95. doi: 10.1038/clpt.2011.371.
17. van der Wouden CH, Cambon-Thomsen A, Cecchin E, Cheung KC, Dávila-Fajardo CL, Deneer VH, et al. Ubiquitous Pharmacogenomics Consortium. Implementing Pharmacogenomics in Europe: Design and Implementation Strategy of the Ubiquitous Pharmacogenomics Consortium. *Clin Pharmacol Ther.* 2017 Mar;101(3):341-358. doi: 10.1002/cpt.602.
18. Volpi S, Bult CJ, Chisholm RL, Deverka PA, Ginsburg GS, Jacob HJ, et al. Research Directions in the Clinical Implementation of Pharmacogenomics: An Overview of US Programs and Projects. *Clin Pharmacol Ther.* 2018 May;103(5):778-786. doi: 10.1002/cpt.1048.
19. Plumpton CO, Roberts D, Pirmohamed M, Hughes DA. A Systematic Review of Economic Evaluations of Pharmacogenetic Testing for Prevention of Adverse Drug Reactions. *Pharmacoeconomics.* 2016;34(8):771-793.
20. Badia X, M Roset, M Herdman and P Kind. A comparison of GB and Spanish general population time trade-off values for EQ-5D health states. *Med Decis Makin.* 2001; 21(1):7-16.
21. PA Harris, R Taylor, R Thielke, J Payne, N Gonzalez, JG. Conde, Research electronic data capture (REDCap) – A metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support, *J Biomed Inform.* 2009 Apr;42(2):377-81.
22. PA Harris, R Taylor, BL Minor, V Elliott, M Fernandez, L O'Neal, L McLeod, G Delacqua, F Delacqua, J Kirby, SN Duda, REDCap Consortium, The REDCap consortium: Building an international community of software partners, *J Biomed Inform.* 2019 May 9 [doi: 10.1016/j.jbi.2019.103208]



**11. RESPONSABILIDADES Y FIRMAS DEL EQUIPO INVESTIGADOR I**

Al firmar este protocolo del estudio titulado “*Estudio observacional de seguimiento para evaluar la implementación del Programa de Farmacogenética y Medicina Personalizada “MedeA” en el Servicio Extremeño de Salud. Cohorte Poblacional [MedeA21]*”,

Los abajo firmantes acceden a realizar este estudio de acuerdo con los siguientes documentos:

- Protocolo del estudio Versión 1 de fecha 15/03/2021
- Declaración de Helsinki, Fortaleza, Brasil, Octubre 2013
- Directrices para la buena práctica clínica (CPMP/ICH/135/95)
- Reglamento (UE) No.536/2014 del Parlamento europeo y del Consejo de 16 de abril de 2014.
- Directriz de la Comisión Europea 2012/C 302/03 (Publicación de resultados).
- Legislación española actual: RD 1090/2015

**Investigador principal**

---

Dr. Adrián Llerena Ruiz  
Hospital Universitario de Badajoz.  
INUBE Instituto de Investigación Biosanitaria de Extremadura  
Avda. Elvas, s/n 06006, Badajoz

---

Fecha

<b>RESPONSABILIDADES Y FIRMAS DEL EQUIPO INVESTIGADOR II</b>	
<b>COORDINADORES SUBPROYECTOS DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA</b>	
1. <b>Alfonso Barquilla García.</b> (I) Medicina Familiar y Comunitaria, A.S. Cáceres	
2. <b>Francisco Buitrago Ramírez.</b> (I) Medicina Familiar y Comunitaria, A.S. Badajoz	
3. <b>Jesús Cobaleda Polo.</b> (I) Medicina Familiar y Comunitaria, A.S. Badajoz	
4. <b>Javier Sánchez Vega.</b> (I) Medicina Familiar y Comunitaria, A.S. Navalmoral de la Mata	
5. <b>Marta González Cordero.</b> (II) Oncología, A.S. Badajoz	
6. <b>Ignacio González Migorance.</b> (II) Oncología, A.S. Badajoz	
7. <b>Agustín Pijierro Amador.</b> (III) Medicina Interna-Enf. Raras, , A.S. Badajoz	
8. <b>Ignacio Torres Solís.</b> (IV) Salud Mental, Servicios Centrales, SES	
9. <b>Beatriz Martin Morgado.</b> (IV) Salud Mental, Servicios Centrales, SES	
10. <b>Miguel Ángel Suárez Santisteban.</b> (V) Nefrología, A.S. Plasencia	
11. <b>María del Mar Marcos Toledano.</b> (VI) Neurología, A.S. Badajoz	
12. <b>Rosa Querol Pascual.</b> (VI) Neurología, A.S. Badajoz	
13. <b>Juan Fernández Núñez.</b> (VII) Urgencias, A.S. Badajoz	
14. <b>José Manuel Ramiro Lozano.</b> (VIII) Medicina Interna-U. Lípidos. A.S. Coria	
15. <b>Reyes González Fernández.</b> (IX) Cardiología, A.S. Badajoz	
16. <b>Eugenio Chamizo Carmona.</b> (X) Reumatología, A.S. Mérida	
17. <b>Gerardo Blanco Fernández.</b> (XI) Trasplantes (Hepático), A.S. Badajoz	
18. <b>Román Hernández Gallego.</b> (XI) Trasplantes (Renal), A.S. Badajoz	
19. <b>Francisco Félix Rodríguez Vidigal.</b> (XII) Infecciosas, A.S. Badajoz	
<b>UNIDAD DE FARMACOGENÉTICA Y MEDICINA PERSONALIZADA MedeA</b>	
20. <b>Fernando de Andrés Segura.</b> Coordinación Laboratorio Farmacogenética	
21. <b>María del Carmen Mata Martín.</b> Genética y Biología Molecular	
22. <b>Cristina Lucía Sánchez López.</b> Técnicas Analíticas	
23. <b>Ana Isabel Cortés Martínez.</b> Ciencia de Datos	
24. <b>Ana Carolina Murayama Rosa da Silva.</b> Enfermería	
25. <b>Lorena Yeguas Rosa.</b> Enfermería	
<b>EQUIPO CIENTÍFICO Y DE APOYO A LA INVESTIGACIÓN</b>	
26. <b>Eva M. Peñas Lledó.</b> Profesora Titular Facultad de Medicina UEX (INUBE)	
27. <b>Humberto Fariñas Seijas.</b> Bioestadística (CICAB-INUBE)	
28. <b>Idilio González Martínez.</b> FEA Psiquiatría (SES-INUBE)	
29. <b>Diego Corrales López.</b> Coordinación Clínica-Enfermería (CICAB-INUBE)	
30. <b>María Estévez Paredes.</b> Enfermería (SCReN ISCIII-CICAB-INUBE)	
31. <b>Paloma Moyano López.</b> Coordinación-Data Manager (CICAB-INUBE)	
32. <b>Inés López Ferrer.</b> Data Manager (CICAB-INUBE)	
33. <b>Raquel Marín García.</b> Bióloga. Apoyo Laboratorio (CICAB-INUBE)	
34. <b>Beatriz Grillo Durán.</b> Técnico de Apoyo (CIBERSAM-INUBE)	

<b>DATOS del INVESTIGADOR</b>
-------------------------------

Rellenar uno por miembro del Equipo Investigador

**NOMBRE Y APELLIDOS:** \_\_\_\_\_

**E-mail:** \_\_\_\_\_

**TELÉFONO DE CONTACTO:** \_\_\_\_\_

**CENTRO DE TRABAJO:** \_\_\_\_\_

**POBLACIÓN:** \_\_\_\_\_

**PROVINCIA:** \_\_\_\_\_

Los datos del facultativo/investigador que aparecen en este documento serán introducidos y tratados en un fichero incluido con la documentación del estudio a realizar.

El facultativo/investigador podrá ejercer sus derechos de información, oposición, acceso, rectificación o cancelación.

Con la firma de este documento, el abajo firmante, como facultativo, se compromete a:

- Participar en el proyecto y conocer el protocolo. La firma de este compromiso supone la aceptación de todos los términos descritos en el protocolo
- Informar del proyecto a los pacientes y obtener su consentimiento (en caso de los investigadores clínicos)
- Recoger, registrar y notificar los datos de forma correcta respondiendo de su actualización y calidad ante las auditorias oportunas
- Respetar la confidencialidad de los datos de los pacientes participantes.

\_\_\_\_\_  
Nombre del Investigador

\_\_\_\_\_  
Firma

En \_\_\_\_\_, a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 202\_



<b>PROTOCOLO DE ESTUDIO CLÍNICO</b>
-------------------------------------

**Título:** Evaluación de la implementación del Programa de Farmacogenética y Medicina Personalizada "MedeA" en el Servicio Extremeño de Salud. Cohorte Poblacional [MedeA21]

## 12. ÍNDICE DE TABLAS

**Tabla 0.** Subproyectos componentes de MedeA

**Tabla 1.** Resumen del estudio y sus fases

**Tabla 2.** Plan de visitas y registros a realizar en cada una de ellas

**Tabla 3.** Plan de Trabajo: Cronograma

**Tabla 4.** Glosario de términos utilizados

**Tabla 5.** Fármacos incluidos con el Panel de Biomarcadores Genéticos Básicos

**Tabla 6.** Fármacos incluidos con el Panel de Biomarcadores Genéticos Básicos y Específicos

**Tabla 7.** Fármacos Cubiertos Con Panel De Biomarcadores Ampliado

**Tabla 8.** Relación de investigadores (puestos)

### 13. GLOSARIO DE TÉRMINOS ABREVIADOS

**Tabla 4. Glosario**

#### A-B

**AEMPS:** Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios  
**AS:** "Activity Score" clasificación funcional de la capacidad metabólica  
**BPC:** buenas prácticas clínicas

#### C-D

**CDSS:** "*Clinical Decision Support System*" Sistema de Apoyo a la Decisión Clínica  
**CDVT:** "*Clinical Data Visualization Tool*" Herramienta de Visualización de Datos Clínicos  
**CEIm:** Comité de Ética de la Investigación (medicamentos)  
**CICAB:** Centro de Investigación Clínica del Área de Salud de Badajoz  
**CMBD:** Base de datos estandarizada que recoge los datos al alta de los ingresos hospitalarios (<https://www.boe.es/eli/es/rd/2015/02/06/69/con>)  
**CPI:** Compra Pública Innovadora, herramienta para fomentar la innovación desde el sector público, concretamente a través de la adquisición de soluciones innovadoras o de soluciones en fase de desarrollo  
**CPIC:** Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (Consortio para la Implementación Clínica de la Farmacogenética)  
**CRD:** Cuaderno de recogida de datos  
**CRPS:** Centro de Rehabilitación Psicosocial

#### E-F-G

**EMA:** Agencia Europea del Medicamento  
**FGx:** Farmacogenética  
**FDA:** Food and Drug Administration  
**FID:** Programa Fomento de la Innovación desde la Demanda  
**FT:** Ficha Técnica de la AEMPSHCE: Historia Clínica Electrónica

#### H-I-J

**HUB:** Hospital Universitario de Badajoz  
**ICH:** Conferencia internacional sobre armonización  
**IM:** Índice Metabólico  
**IMPACT:** Infraestructura de Medicina de Precisión asociada a la Ciencia y Tecnología  
**JARA:** Historia clínica digital del Servicio Extremeño de Salud

#### K-L-M-N

**MedeA:** Sistema de Medicina Personalizada Aplicada (Diseño y Desarrollo de un Sistema De Prescripción Personalizada validado en condiciones clínicas reales en el Servicio Extremeño De Salud).  
**MedeA2021:** Cohorte de pacientes estudiados por el proyecto para validación  
**MLs:** Metabolizadores Lentos  
**MPP:** Medicina Personalizada de Precisión  
**MUs:** Metabolizadores Ultrarrápidos

#### O-P-Q-R

**PharmGKB:** The Pharmacogenomics Knowledge Base (Base de datos de Farmacogenética) Stanford University  
**PoPS:** "Personalized Oriented Drug Prescription System". Sistema de Apoyo a la Decisión (CDSS) en la Prescripción Farmacológica  
**PePS:** "Personalized Stratification System". Sistema de Apoyo a la Decisión (CDSS) para la aplicación de la Medicina Personalizada en Ensayos Clínicos  
**RAMs:** Reacciones Adversas a Medicamentos  
**RT-PCR:** "Real Time-Polymerase Chain Reaction"  
**RFLP:** "Restriction Fragment Length Polymorphism"

#### S-Z

**SeRAM:** Sistema de Evaluación Remota de evaluación Eficacia/Seguridad desarrollado para MedeA  
**SiGEN:** Sistema de Genotipado desarrollado para MedeA  
**SES:** Servicio Extremeño de Salud  
**SMpc:** Summary of Product Characteristics (Ficha Técnica de fármacos aprobados por procedimiento centralizado en la EMA)

#### 14. FÁRMACOS CON BIOMARCADORES GENÉTICOS RECOMENDADOS

**Tabla 5. Fármacos incluidos con el Panel de Biomarcadores Genéticos Básicos**

Relación de fármacos prescritos habitualmente en rutina clínica que presentan una elevada evidencia de asociación entre presencia de marcadores farmacogenéticos específicos y variabilidad en la respuesta clínica (eficacia y/o seguridad) a su administración. (Grupo ATC/ Fármaco) según Panel de Biomarcadores Genéticos Básico		
<b>A.</b>	<b>M.</b>	Hidrocodona
Dexlansoprazol	Celecoxib	Ibuprofeno
Eliglustat	Flurbiprofeno	Imipramina
Lansoprazol	Ibuprofeno	Mirtazapina
Omeprazol	Lornoxicam	Nortriptilina
Ondansetron	Meloxicam	Oliceridina
Pantoprazol	Piroxicam	Oxicodona
Rabeprazol	Tenoxicam	Paroxetina
Tropisetron	<b>N.</b>	Pimozida
<b>B.</b>	Amitriptilina	Pitolisant
Acenocoumarol	Aripiprazol	Risperidona
Clopidogrel	Atomoxetina	Sertralina
Warfarina	Brexpiprazol	Tetrabenazina
<b>C.</b>	Brivaracetam	Tramadol
Fenitoína	Citalopram	Trimipramina
<b>J.</b>	Clomipramina	Venlafaxina
Voriconazol	Desipramina	Vortioxetina
<b>L.</b>	Doxepina	<b>R.</b>
Celecoxib	Escitalopram	Codeína
Siponimod	Fenitoína	Dextrometorfano
Tamoxifeno	Fosfenitoína	Flurbiprofeno
	Fluvoxamina	
GRUPOS ATC		
A. Tracto alimentario y metabolismo.	L. Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores	
B. Sangre y órganos hematopoyéticos.	M. Sistema musculoesquelético.	
C. Sistema cardiovascular	N. Sistema nervioso.	
J. Antiinfecciosos para uso sistémico.	R. Sistema respiratorio	

**Tabla 6. Fármacos incluidos con el Panel de Biomarcadores Genéticos Básicos y Específicos**

Relación de fármacos prescritos habitualmente en rutina clínica de determinadas especialidades médicas que presentan una elevada evidencia de asociación entre presencia de marcadores farmacogenéticos específicos y variabilidad en la respuesta clínica (eficacia y/o seguridad) a su administración. (Grupo ATC/ Fármaco)				
Trasplantes	Enfermedades del sistema inmune	Cardiología		Oncología
Inmunosupresores (L)		Anticoagulantes (B)	Estatinas (C)	Antineoplásicos (L)
Tacrolimus	Mercaptopurina	Acenocoumarol	Atorvastatina	Capecitabina
	Tioguanina	Clopidogrel	Rosuvastatina	Fluorouracilo
	Azatioprina	Warfarina	Simvastatina	
GRUPOS ATC				
B. Sangre y órganos hematopoyéticos.				
C. Sistema cardiovascular				
L. Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores				

Tabla 7. Fármacos Cubiertos Con Panel De Biomarcadores Ampliado

Relación de fármacos prescritos habitualmente en rutina clínica que presentan una elevada evidencia de asociación entre presencia de marcadores farmacogenéticos específicos y variabilidad en la respuesta clínica (eficacia y/o seguridad) a su administración. (Grupo ATC/ Fármaco)			
<b>A.</b>	Cloranfenicol	Pegloticasa	Risperidona
Carglúmico, ácido	Dapsona	Piroxicam	Sertralina
Clorpropamida	Efavirenz	Probenecid	Sevoflurano
Dexlansoprazol	Estreptomina	Tenoxicam	Succinilcolina
Eliglustat	Kanamicina	<b>N.</b>	Tetrabenazina
Glibenclamida	Moxifloxacino	Ácido valproico	Tramadol
Glimepirida	Nevirapina	Amitriptilina	Trimipramina
Glipizida	Pirazinamida	Aripiprazol	Tobramicina
Lansoprazol	Nitrofurantoína	Atomoxetina	Venlafaxina
Mesalazina	Norfloxacino	Brexpiprazol	Vortioxetina
Omeprazol	Ribavirina	Brivaracetam	<b>P.</b>
Ondansetron	Rifampicina	Bupropion	Hidroxicloroquina
Pantoprazol	Sulfadiazina	Carbamazepina	Primaquina
Rabeprazol	Sulfametoxazol/Trimetoprima	Citalopram	Quinina
Sulfasalazina	Sulfisoxazol	Clopropamida	Tafenoquina
Tropisetron	Telaprevir	Clomipramina	<b>R.</b>
Velaglucarasa alfa	Voriconazol	Desflurano	Codeína
<b>B.</b>	<b>L.</b>	Desipramina	Dextrometorfano
Acenocoumarol	Ácido micofenólico	Divalproato sódico	Flurbiprofeno
Ácido acetilsalicílico	Azatioprina	Doxepina	Ivacaftor
Clopidogrel	Belinostat	Enflurano	<b>S.</b>
Fenprocumon	Capecitabina	Escitalopram	Ciprofloxacino
Warfarina	Celecoxib	Fentanilo	Gentamicina
<b>C.</b>	Erlotinib	Fenitoína	Moxifloxacino
Atorvastatina	Fluorouracilo	Fosfenitoína	Sulfisaxazol
Fenitoína	Gefitinib	Fluvoxamina	Sulfacetamida
Hidralazina	Irinotecan	Halotano	<b>V.</b>
Rosuvastatina	Mercaptopurina	Hidrocodona	Azul de metileno
Simvastatina	Metotrexato	Ibuprofeno	Dimercaprol
<b>D.</b>	Peginterferon alfa	Imipramina	Nitrito de sodio
Dapsona	Siponimod	Isoflurano	Rasburicasa
Mafenida	Tacrolimus	Metadona	
<b>G.</b>	Tamoxifeno	Metoxiflurano	
Fenazopiridina	Tioguanina	Mirtazapina	
<b>J.</b>	<b>M.</b>	Nortriptilina	
Abacavir	Alopurinol	Oliceridina	
Ácido nalidixico	Celecoxib	Oxcarbazepina	
Amikacina	Flurbiprofeno	Oxicodona	
Aminoglucósidos antibacterianos	Ibuprofeno	Paroxetina	
Atazanavir/ritonavir	Lornoxicam	Pimozida	
Boceprevir	Meloxicam	Pitolisant	
<b>GRUPOS ATC</b>			
A. Tracto alimentario y metabolismo.		M. Sistema musculoesquelético.	
B. Sangre y órganos hematopoyéticos.		N. Sistema nervioso.	
C. Sistema cardiovascular		P. Productos antiparasitarios, Insecticidas y repelentes.	
D. Dermatológicos.		R. Sistema respiratorio	
G. Sistema genitourinario y hormonas sexuales.		S. Órganos de los sentidos	
J. Antiinfecciosos para uso sistémico.		V. Varios	
L. Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores			

## 15. RELACIÓN DE INVESTIGADORES: RESUMEN CV

**Tabla 8.** Relación de investigadores

<b>IP Proyecto</b>			
Adrián Llerena Ruiz	FEA-Farmacología Clínica	Área de Salud de Badajoz	CU-Fac Medicina, UEX
<b>Subproyecto I) Atención Primaria:</b>			
*Alfonso Barquilla	Centro de Salud Trujillo, Red Iberican	Área de Salud de Cáceres	
*Francisco Buitrago Ramírez	Centro de Salud La Paz.	Área de Salud de Badajoz	TU Facultad de Medicina, UEX
*Jesús Cobaleda Polo	Centro de Salud Ciudad Jardín	Área de Salud de Badajoz	ACCSS Fac. de Medicina, UEX
*Javier Sánchez Vega	Director Médico Aten. Primaria	Área Navalmoral de la Mata	Dr.
<b>Subproyecto II) Oncología:</b>			
*Marta González Cordero	FEA Oncología Médica, HUB	Área de Salud de Badajoz	
Alba González-Haba	FEA Oncología Médica, HUB	Área de Salud de Badajoz	
*Ignacio Delgado Mingorance	FEA Oncología Médica, HUB	Área de Salud de Don Benito-Villanueva	
<b>Subproyecto III) Salud Mental:</b>			
*Ignacio Torres Solís	Subdirección Salud Mental SES	SES Servicios Centrales, Mérida	
*Beatriz Martín Morgado	Subdirección Salud Mental SES	SES Servicios Centrales, Mérida	
<b>Subproyecto IV) Medicina Interna Enfermedades Raras:</b>			
*Agustín Pijierro Amador	Jefe Sección Medicina Interna, Enfermedades Raras, HUB	Área de Salud de Badajoz	Dr.
<b>Subproyecto V) Nefrología:</b>			
*Miguel Ángel Suárez Santisteban	FEA Nefrología, Hospital Virgen del Puerto	Área de Plasencia	
Pedro Dorado Hernández			TU Farmacología CU Plasencia
<b>Subproyecto VI) Neurología:</b>			
*Rosa Querol Pascual	Jefe de Servicio Neurología, HUB	Área de Salud de Badajoz	ACCSS Fac. de Medicina, UEX
*M <sup>a</sup> Mar Marcos Toledano	FEA Neurología, HUB	Área de Salud de Badajoz	
<b>Subproyecto VII) Urgencias:</b>			
*Juan Fernández Núñez	Coordinador Urgencias, HUB	Área de Salud de Badajoz	ACCSS Fac. de Medicina, UEX
<b>Subproyecto VIII) Medicina Interna-Lípidos:</b>			
*José Manuel Ramiro Lozano	FEA Medicina Interna. Hospital de Ciudad de Coria	Área de Salud de Coria	Dr.
<b>Subproyecto IX) Cardiología:</b>			
*Reyes González Fernández	FEA Cardiología, HUB	Área de Salud de Badajoz	Dra.
<b>Subproyecto X) Reumatología:</b>			
*Eugenio Chamizo Carmona	Jefe de Servicio de Reumatología	Área de Salud de Mérida	Dr.
<b>Subproyecto XI) Trasplantes:</b>			
*Gerardo Blanco Fernández	Jefe de Servicio CHBP, HUB	Área de Salud de Badajoz	TU Facultad de Medicina, UEX
*Román Hernández Gallego	FEA Nefrología, HUB	Área de Salud de Badajoz	
<b>Subproyecto XII) Infecciosas:</b>			
*Francisco Félix Rodríguez Vidigal	FEA. Unidad de Patología. Infecciosa, HUB	Área de Salud de Badajoz	ACCSS Fac. de Medicina, UEX

\*Co-IP





**ANEXO I. HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Identificación del Estudio

Hoja de Información para el Paciente

Consentimiento Informado: extracción de sangre y análisis farmacogenético

### IDENTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

**TÍTULO DEL ESTUDIO:** Evaluación de la implementación del Programa de Farmacogenética y Medicina Personalizada “MedeA” en el Servicio Extremeño de Salud. Cohorte Poblacional [MedeA21]

**INVESTIGADOR PRINCIPAL:** Dr. Adrián Llerena Ruiz

**Teléfonos:** 924218040      **Correo electrónico:** adrian.llerena@salud-juntaex.es

**Centro:** Hospital Universitario de Badajoz, Badajoz

### HOJA DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

#### INTRODUCCIÓN

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética de la Investigación con medicamentos correspondiente.

Su médico le ha propuesto participar la extracción de una muestra de sangre para la determinación de análisis farmacogenéticos y, en casos particulares, de una muestra de sangre adicional para la determinación de niveles plasmáticos de fármacos y metabolitos específicos.

El propósito de este documento es explicarle en qué consiste el procedimiento para que le ayude a tomar una decisión sobre su participación en el mismo. Antes de decidirse a participar, por favor, tome todo el tiempo que necesite para hacer todas las preguntas que considere. Asimismo, siéntase con la libertad de hablar con cualquier persona, familiar, amigos, médico de asistencia primaria o cualquier otro profesional de la salud, antes de otorgar su consentimiento.

#### Participación Voluntaria

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

#### ¿Cuál es el propósito del estudio?

La farmacogenética es el estudio de la variabilidad de la respuesta de un medicamento debido a factores hereditarios. Estos factores pueden hacer que las personas respondan de una forma distinta a los medicamentos. El propósito de este campo de estudio consiste en intentar averiguar por qué algunas personas responden mejor que otras cuando reciben el mismo medicamento. La participación en este análisis implica la donación de una **muestra de su sangre** donde se estudiarán aquellas partes (material genético y otros componentes) que pueden afectar a su enfermedad y a la respuesta al medicamento. También se revisará parte de **su Historia Clínica y se le realizarán cuestionarios específicos y una exploración física general.**

La realización de este estudio no precisa la administración de ningún medicamento.

Pretendemos recoger información del mayor número de pacientes posible durante un año por lo que no hay un número predeterminado de participantes.

#### ¿Qué es lo que tengo que hacer durante el estudio?

Si decide participar y una vez que su médico haya verificado que usted reúne todos los criterios para entrar en el estudio, así como ninguno para ser excluido. Una persona con experiencia le extraerá una muestra de 20 ml de sangre.

#### ¿Cuáles son los beneficios, riesgos y molestias de participar en el estudio?

Usted no obtendrá ningún beneficio directo por participar en este estudio. Sin embargo, su participación en esta investigación puede ayudar al conocimiento de su enfermedad y a mejorar su tratamiento.

Los riesgos y molestias físicas derivadas de la participación en el estudio se limitan a los de cualquier extracción de sangre: puede sufrir un ligero dolor, enrojecimiento, irritación o raramente infección.

### **¿Qué sucede con la confidencialidad de mi identidad y los resultados?**

Con la firma de este consentimiento, usted autoriza el empleo de la muestra biológica y los datos sobre su salud o condición física o psíquica, en el caso de que éstos fueran relevantes a los fines de la investigación.

Tanto su muestra como sus datos médicos se registrarán empleando un procedimiento de codificación, asignándole un código que no recogerá su nombre, ni cualquier otro dato que permita identificarle. En los documentos relacionados con esta extracción, sólo el código se referirá a usted. Sólo el médico responsable del estudio en su centro conocerá su identidad.

Los profesionales que trabajen en el estudio recogerán información acerca de usted y sólo accederán a la parte de su **Historia Clínica** cuyos datos sean relevantes para el estudio y, en cualquier caso, se comprometen a guardar la más estricta confidencialidad. Esta información se recogerá y se enviará al investigador principal del estudio, o al representante por él designado, los cuales la introducirán en una base de datos para procesarla y analizarla. Tanto su información médica como los resultados de la investigación formarán parte de los medios que permitirán a su médico comprender la respuesta al medicamento, y servirá para desarrollar nuevos medicamentos o pruebas diagnósticas para predecir su respuesta.

La participación en este estudio implica la donación de su muestra de sangre para los estudios genéticos mencionados. Se analizará su **ADN** en busca de genes específicos. Sólo se analizarán los genes que se cree están relacionados con el metabolismo de fármacos estudiados, así como niveles de dichos fármacos y metabolitos específicos para casos particulares que lo requieran. Ninguno de los investigadores que procesen su muestra conocerá su identidad.

El procesamiento de los datos personales se realizará según el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos, y su regulación en España a través de la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre de protección de datos personales y garantía de los derechos digitales. De acuerdo con la Ley 14/2007 investigación biomédica, usted tiene **derecho a solicitar los resultados** de este estudio. Asimismo, se respetará su derecho a decidir que no se le comuniquen dichos resultados, incluidos los descubrimientos inesperados que se pudieran producir. 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 del comité asistencial si lo hubiera. En todo caso, la comunicación se limitará exclusivamente a los datos necesarios para estas finalidades.

Si decide participar en esta investigación, usted autoriza a que su información médica y sus **resultados puedan ser revisados** por determinadas personas para comprobar que la investigación se realizó correctamente. Estas personas incluyen el personal del centro, los miembros del equipo investigador, y eventualmente al Comité Ético de Investigación Clínica y a representantes de las Autoridades Sanitarias.

Los resultados del estudio podrán ser comunicados en reuniones científicas, congresos médicos o publicaciones científicas. Siempre se mantendrá una estricta confidencialidad sobre su identidad.

El investigador principal es responsable de sus datos personales y se compromete a cumplir las leyes de protección de datos, Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre de Protección de Datos y Garantía de los Derechos Digitales (**LOPDGDD**).

### **¿Cómo se almacena mi muestra y mis datos?**

Su muestra será almacenada en el **Centro de Investigación Clínica del Área de Salud de Badajoz (CICAB)**. El centro y sus colaboradores utilizarán su muestra sólo para el propósito para el que usted haya dado su consentimiento. En todo momento las muestras se almacenarán en un lugar seguro. El centro exigirá que las personas que trabajan con su muestra respeten la confidencialidad de toda su información y sus resultados.

No se venderá su muestra de ADN ni de plasma.

Sus datos genéticos y de carácter personal, de acuerdo con la Ley 14/2007 de Investigación biomédica, se conservarán durante un período mínimo de cinco años, transcurrido el cual usted podrá solicitar su cancelación. Si no es así, se mantendrán de forma anonimizada el tiempo necesario, siempre con fines de investigación y sin que sea posible identificarlos con usted.

Una vez concluido este estudio usted tiene dos posibilidades a elegir en relación a su muestra:

- Permitir que se conserve para que se realicen **estudios genéticos futuros**, garantizando que, en su caso, el proyecto de investigación del que se trate será dictaminado favorablemente por un Comité de Ética de Investigación y autorizado, si procede, por la autoridad sanitaria pertinente. Para ello antes de almacenar la muestra se eliminará irreversiblemente el vínculo con usted, asignándole un nuevo número que no esté relacionado con su código del estudio y por tanto con su identidad.
- Permitir la utilización del material biológico para **este estudio genético** en particular, pero no para estudios genéticos futuros, en cuyo caso la muestra codificada será destruida.

#### **¿Recibiré alguna compensación económica?**

Usted no recibirá ninguna compensación económica por su participación en este estudio o derivada de sus resultados, registros o desarrollo de la investigación.

#### **¿Qué sucede si cambio de opinión?**

Su participación en este estudio es completamente voluntaria. Si usted decide no participar o abandonar una vez iniciado el estudio, esto no será en ningún caso motivo de cambio en la atención médica que recibe, usted puede abandonar el estudio en el momento que desee, sin tener que dar ninguna explicación a su decisión.

Si decide retirarse del estudio, su muestra codificada será destruida y solo se guardará la información obtenida hasta ese momento. Sin embargo, recuerde que si la muestra ya ha sido anonimizada no será posible identificarla y por tanto destruirla.

#### **¿Qué sucede si todavía tengo más preguntas?**

Si usted tiene alguna duda ahora o en algún momento del estudio, por favor contacte:

Nombre del médico: \_\_\_\_\_

Dirección del centro: \_\_\_\_\_

Número de teléfono del médico: \_\_\_\_\_

## CONSENTIMIENTO INFORMADO: EXTRACCIÓN DE SANGRE Y ANÁLISIS FARMACOGENÉTICO

Si ha comprendido la información que se le ha proporcionado, ha resuelto cualquier duda que pudiese tener y decide colaborar con la cesión de muestras de sangre para el presente estudio al CICAB del Área de Salud de Badajoz en los términos antes explicados, por favor, lea y firme a continuación esta hoja.

Se le va a extraer una muestra de sangre con el objeto de analizar las bases genéticas implicadas en la respuesta y/o toxicidad ....., habiendo sido informado por parte de los facultativos ....., del ..... (Badajoz).

1. Se utilizarán, para dicho estudio, técnicas de analítica y biología molecular adecuadas y necesarias para el análisis farmacogenético, dentro o fuera de esta institución.
2. Se guardará confidencialidad acerca de los datos obtenidos del resultado del estudio genético.
3. Es posible que de dicho estudio no derive ningún resultado concluyente acerca de la condición del participante, debido al incompleto conocimiento del gen, al elevado número de genes implicados o a la heterogeneidad de la condición del paciente.
4. Es posible que se requiera solicitar una nueva muestra para confirmar resultados.
5. En ciertos casos es necesario solicitar muestra de familiares para dilucidar repercusiones de los hallazgos genéticos.
6. La complejidad de algunos estudios puede demorar el resultado.
7. En el caso de identificarse la mutación responsable de la condición de su familia, deseo ser informado: SI / NO (rodear con un círculo).
8. En el caso de que del estudio se derivasen resultados de interés para otros miembros de su familia es conveniente que usted personalmente les transmita dicha información. Sus familiares podrán solicitar voluntariamente la realización del estudio.
9. El material genético obtenido a partir de su muestra podrá ser almacenado según las estrictas exigencias para la protección de datos y utilizarse en otros estudios genéticos de utilidad científica: **SI / NO** (rodear con un círculo).

Declaro que he sido informado por el facultativo correspondiente y que sé que, en cualquier momento, puedo revocar mi consentimiento (previa notificación por escrito). He podido realizar las preguntas que he creído conveniente y se me han aclarado las dudas planteadas.

Yo, (nombre y apellidos) .....

He leído las hojas de información que me ha entregado el Dr./Dra. ....

- He podido hacer preguntas sobre el estudio y han sido contestadas satisfactoriamente.
- He recibido suficiente información sobre el estudio.
- He tenido el tiempo necesario para considerar de manera adecuada mi participación.

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

- En cualquier momento
- Sin tener que dar explicaciones
- Sin que ello repercuta en mis cuidados médicos.

De acuerdo con todo lo anterior **doy libremente mi consentimiento** para participar en este estudio genético y que el **Centro de Investigación Clínica del Área de Salud de Badajoz (CICAB)** custodie mi muestra biológica y mis datos.

Asimismo, se me ha informado y explicado la posibilidad de consentir en donar la muestra biológica de forma anonimizada para la realización de **estudios genéticos en el futuro**:

**Autorizo** que se conserve el material biológico de forma anonimizada una vez terminado este estudio en cuestión y pueda usarse en estudios genéticos futuros.

**No Autorizo** la utilización del material biológico para estudios genéticos futuros.

Recibiré una copia firmada y fechada de este consentimiento informado.

**Para el paciente:**

_____ Nombre del Participante	_____ Firma	_____ Fecha
----------------------------------	----------------	----------------

**Para el investigador/médico** que obtiene el consentimiento:

_____ Nombre del Investigador	_____ Firma	_____ Fecha
----------------------------------	----------------	----------------

Nombre y DNI del representante legal en caso de menor de edad, o incapacidad del paciente:

\_\_\_\_\_

En \_\_\_\_\_, a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 202\_\_