



PREemptive Pharmacogenomic testing for Preventing Adverse drug REactions (PREPARE)

En nombre del consorcio europeo Ubiquitous Pharmacogenomics (U-PGx): "Making actionable pharmacogenomic data and effective treatment optimization accessible to every European citizen"

Introducción

Se le solicita amablemente participar en una investigación médico-científica. Su participación es voluntaria. La participación en este estudio requiere de su consentimiento por escrito. Usted ha sido invitado a participar en este estudio porque su médico le ha prescrito un medicamento que puede serle recetado de un modo personalizado.

Antes de que decida si desea participar en este estudio, se le dará una explicación sobre lo que este estudio implica. Por favor, lea esta información detenidamente y pregunte al investigador si tiene cualquier tipo de duda. Puede también comentarlo con sus familiares o amigos antes de tomar una decisión.

Este estudio ha sido diseñado por el consorcio *Ubiquitous Pharmacogenomics*, y está siendo llevado a cabo por médicos y farmacéuticos en varios hospitales y farmacias de Europa (Austria, España, Grecia, Reino Unido, Países Bajos, Eslovenia e Italia). Este estudio está financiado por la Comisión Europea.

8.100 pacientes de los países arriba nombrados participarán en el estudio. 1050 pacientes participarán en España.

El comité coordinador de ética de la investigación de Andalucía (CCEIBA) ha aprobado este estudio.

1. Propósito del estudio

Las células de su cuerpo contienen información genética llamada ADN. La parte de ADN que codifica un determinado rasgo se llama *gen*. Los seres humanos contienen alrededor de 20.000 genes y todos ellos tienen una función específica (por ejemplo, relacionada con diferentes procesos en el organismo). Algunos de estos genes codifican enzimas encargadas de metabolizar medicamentos en su cuerpo de tal modo que estos medicamentos sean capaces de hacer su efecto o dejen de hacerlo. La efectividad de estas enzimas es diferente entre las personas. Estas diferencias están causadas por variaciones en los genes que codifican enzimas. Por ejemplo, un individuo puede metabolizar un medicamento muy rápido mientras otro lo metaboliza muy lentamente. Por lo tanto, las variaciones en los genes pueden ser también la razón por la que algunas personas desarrollan efectos adversos a algunos medicamentos. Habitualmente, la información que contiene su ADN no se tiene en cuenta cuando un médico le prescribe un medicamento. Actualmente, la elección del medicamento y la dosis que recibe todo el mundo están estandarizadas aunque su ADN, y por tanto el metabolismo de esos



medicamentos, sea diferente. No obstante, existen una serie de asociaciones fármaco-gen recogidas en guías terapéuticas que pueden ser empleadas por médicos y farmacéuticos para personalizar la elección del tratamiento y la dosis en función de su ADN.

La finalidad de este estudio es evaluar si el tratamiento personalizado en función del ADN disminuirá la aparición de reacciones adversas. Otro objetivo es valorar si esta personalización del tratamiento mejora la calidad de vida de los pacientes y ahorra costes en salud. Además, la información obtenida será utilizada por científicos para aprender más sobre las variaciones en los genes que pueden afectar al metabolismo de los medicamentos.

Cuando un médico le prescriba un medicamento, él o ella será capaz de personalizar la elección del medicamento y la dosis de éste en función de su ADN. Por esta razón el médico necesita saber la información que contienen sus genes antes de prescribirle un medicamento. En este estudio un grupo de participantes serán sometidos a un test genético antes de comenzar un tratamiento con una nueva medicación y el médico guiará la prescripción en función de su información genética (“grupo test genético”). A otro grupo de pacientes se les prescribirá medicación de la forma habitual (“grupo con tratamiento estándar”). El número y la severidad de los efectos adversos experimentados por ambos grupos serán comparados una vez el estudio sea completado.

2. Qué supone participar

Su participación durará un mínimo de 3 meses y un máximo de 18 meses.

Cribado

En primer lugar evaluaremos como puede participar en este estudio mediante unas preguntas. El investigador también le preguntará sobre su historial médico y sobre los medicamentos que esté tomando.

Su medicación

Dependiendo de en qué grupo de estudio esté usted, será sometido a un test genético antes de comenzar un tratamiento con un nuevo medicamento (“grupo test genético”) o no será sometido a un test genético antes de comenzar un tratamiento con un nuevo medicamento (“grupo con tratamiento estándar”). En ambos casos se le prescribirá un medicamento ya registrado y seguro para su consumo.

Resultados del test

Una vez que decida participar en el estudio se le extraerá una muestra de saliva. A partir de esta muestra de saliva seremos capaces de realizar un test genético. El test dará información a su médico o farmacéutico sobre su ADN.



Si forma parte del “grupo test genético”, sus resultados serán informados a su médico o farmacéutico en un máximo de 3 días laborables. Después de este tiempo, su médico o farmacéutico contactará con usted para hacerle saber su prescripción personalizada – la cual puede variar en algún medicamento o alguna dosis respecto a cuándo comenzó con su medicación. Durante el tiempo transcurrido entre la toma de su muestra de saliva y su prescripción orientada por el test genético, su médico le prescribirá su medicación como lo venía haciendo (sin tener en cuenta su ADN) por lo que no sufrirá ningún retraso en su tratamiento. Además recibirá una tarjeta con sus datos genéticos. Se le pedirá que enseñe esta tarjeta a todos los médicos y farmacéuticos que visite mientras dure el estudio. Ellos podrán utilizar estos resultados para personalizar futuras nuevas prescripciones.

Si pertenece al “grupo con tratamiento estándar”, recibirá sus resultados una vez que el estudio haya sido completado. Esto significa que su médico le prescribirá su medicación de la manera habitual que venía realizando (sin tener en cuenta su ADN). Podrá solicitar una tarjeta donde su información genética viene recogida, que le será proporcionada una vez que el estudio haya finalizado. Si es así, comuníquese a la enfermera investigadora en el consentimiento informado proporcionado.

Visitas

Una vez que decida formar parte en este estudio, será telefoneado o visitado 5 veces por un investigador. La primera será una visita coincidiendo con su estancia hospitalaria o con su cita médica en la consulta, en la cual se le solicitarán sus datos de contacto, demográficos o su historial médico. Los siguientes contactos serán 4 llamadas telefónicas en las cuales se le pedirá información sobre cambios en su tratamiento médico y cualquier efecto adverso que haya experimentado.. Una quinta llamada será realizada al final del estudio. El enfermero investigador podrá necesitar revisar su historial médico con el fin de encontrar resultados y test de laboratorio adicionales que puedan tener relación con efectos adversos que haya padecido durante su tratamiento. Cada llamada telefónica puede durar de 15 a 20 minutos. Si está ingresado en el hospital, el investigador puede visitarlo directamente en su habitación en vez de realizar una llamada telefónica.

El apéndice C describe los procedimientos llevados a cabo durante cada visita.

Empezar con otros medicamentos durante el estudio.

Si comienza un tratamiento con un nuevo medicamento durante el periodo de estudio le rogamos que se lo comunique sin falta al investigador. Este será capaz de decirle si este tratamiento es susceptible de ser personalizado en función de sus resultados genéticos. Si fuese el caso, el investigador iniciará un seguimiento como el que se describe anteriormente, a fin de reunir información sobre efectos adversos que pueda haber experimentado con la nueva medicación.

La enfermera se pondrá en contacto por teléfono o en persona con usted 4 veces. De nuevo se le preguntará sobre cambios en su tratamiento y efectos adversos. Una llamada telefónica puede durar de 15 a 20 min.



Efectos secundarios extremos

Si experimenta un efecto secundario extremo al comenzar con su medicación, existe la posibilidad de ampliar el test genético. Este nuevo test permite estudiar numerosos genes (150-250) simultáneamente en busca de anomalías, lo cual incrementa la posibilidad de encontrar la causa de dicha reacción extrema. Este tipo de prueba genética estará restringida a genes que ya han sido relacionados con el metabolismo y distribución de los medicamentos (genes ADME). Por lo tanto no hay más posibilidades de encontrar resultados genéticos relacionados con otros desórdenes genéticos. También le será solicitada una muestra de sangre (4-5 gotas) en el momento de sufrir el efecto secundario.

Subestudio “interacción fármaco-fármaco-gen”

Si ha sido incluido en este estudio siendo la primera vez que le prescriben uno de los siguientes medicamentos, es candidato a formar parte de un sub-estudio:

- Simvastatina
- Atorvastatina
- Capecitabina
- Fluorouracilo
- Metoprolol
- Voriconazol

Este sub-estudio trata de profundizar sobre cómo los genes afectan a los niveles de medicamento en su sangre. Si desea participar en este sub-estudio le pediremos que nos proporcione 5 gotas de sangre en distintos momentos.

Que se espera de usted

A fin de realizar el estudio correctamente, es importante que siga las instrucciones del estudio.

Las instrucciones del estudio requieren que usted:

- No participe en otro estudio médico.
- Sea posible que el investigador lo localice por lo menos 5 veces.
-
- Avise al investigador si usted comienza un tratamiento con un nuevo medicamento durante el estudio.

Es importante que contacte con el investigador:

- Antes de comenzar a tomar otros medicamentos. Incluso si son homeopáticos o remedios naturales, vitaminas y/o medicamentos no sujetos a prescripción médica.



- Si es hospitalizado o acude a un hospital a realizar algún tipo de tratamiento.
- Si desarrolla cualquier problema de salud.
- Si ya no desea participar en el estudio.
- Si cambian sus datos de contacto.

Embarazo

Las mujeres embarazadas o lactantes no pueden participar en este estudio. Si alguna mujer se queda embarazada durante el estudio debe ser comunicado al equipo investigador. Esto se debe a que se desconocen los efectos sobre la eficacia y seguridad de la aplicación de las guías farmacogenéticas en mujeres embarazadas y lactantes

3. Posibles complicaciones

Puesto que todos los medicamentos utilizados durante este estudio están registrados, no esperamos ningún efecto secundario desconocido u otras complicaciones.

Pruebas

Se le solicitará que proporcione ADN a través de una muestra de saliva. Proporcionar saliva puede ser incómodo o durar algún tiempo. En total se le solicitarán 2 mL de saliva. Esta cantidad no causa problemas en adultos. Si usted experimenta una reacción adversa al medicamento grave se le pedirá una muestra de sangre (4-5 gotas) en el momento de la reacción adversa. Si usted autoriza participar en el sub-estudio interacción fármaco-fármaco-gen se le solicitará una muestra de sangre (4-5 gotas) en distintos tiempos. Extraer sangre puede ser algo doloroso o causar algún hematoma.

4. Posibles ventajas e inconvenientes

Realizarse un test genético para guiar la prescripción de su tratamiento médico puede disminuir la posibilidad de experimentar un efecto secundario, pero esto no es una certeza.

Los inconvenientes de participar en este estudio pueden ser:

- El tiempo adicional que tendrá que dedicarle.
- Análisis sanguíneos adicionales.
- Las instrucciones que tiene que seguir.
- Posibles incomodidades a causa de las evaluaciones durante el estudio.

Todos estos aspectos han sido descritos más arriba en las secciones 2,3 y 4.

6. Si no quiere participar o quiere dejar de participar en el estudio.

La participación es voluntaria. Si no quiere participar, será tratado como es habitual para su enfermedad.



Si usted participa en este estudio, siempre puede cambiar de opinión. Puede interrumpir su participación en cualquier momento durante el estudio y será entonces tratado de manera normal para la enfermedad que padezca. No tiene por qué decir el motivo por el que deja de participar, pero tendrá que comunicárselo cuanto antes al investigador. Los datos obtenidos hasta ese momento serán utilizados en el estudio. Si lo desea, cualquier muestra obtenida puede ser destruida).

Si hubiera cualquier nueva información sobre el estudio importante para usted, el investigador se la hará saber. Entonces se le preguntará si todavía desea continuar participando.

7. Final del estudio.

Su participación en el estudio finaliza cuando:

- Haya completado todas las visitas/llamadas de acuerdo al calendario descrito bajo el punto 2.
- Usted desee dejar el estudio.
- Usted se quede embarazada .
- El final del estudio completo haya sido alcanzado.
- Los investigadores consideren que es mejor para usted dejar el estudio.
- El comité ético o las autoridades responsables decidan finalizar el estudio.

El estudio habrá concluido una vez que todos los participantes lo hayan completado.

Tras procesar todos los datos, los investigadores le informarán sobre los resultados más importantes del estudio. Esto sucederá a finales de 2021.

8. Uso y almacenamiento de sus datos y material biológico

Para este estudio es necesario obtener y utilizar su material biológico extraído y su información médica y personal. Cada sujeto del estudio recibirá un código con el que se identificarán sus muestras biológicas y sus datos. Su nombre será eliminado.

Sus datos

Todos sus datos serán confidenciales. El investigador será la única persona que conocerá el código que le corresponde. Compartiremos los datos con el promotor del estudio, pero únicamente utilizando este código, nunca usando su nombre. El descifrado del código será sólo posible por parte del investigador en España. En los informes del estudio sólo se utilizarán estos códigos.

Algunas personas podrán acceder a sus datos médicos y personales. Esto es para comprobar cómo de fiable y bueno es el estudio. .

Quienes pueden acceder a sus datos: El equipo investigador, un monitor que trabaje para el promotor del estudio o que haya sido solicitado por el promotor del estudio y un Inspector de Salud (auditorías). Ellos mantendrán sus datos en secreto. Si firma el consentimiento informado, usted consiente que sus datos médicos



y personales sean recogidos, almacenados y accesibles.

El investigador almacenará sus datos durante 15 años.

Sus muestras biológicas.

Todos los participantes:

La muestra de saliva a partir de la cual se realizará el test genético será almacenada en el laboratorio de Farmacogenética del centro de investigación Centro Pfizer-Universidad de Granada-Junta de Andalucía de Genómica e Investigación Oncológica (GENYO) en Granada hasta que el vial esté vacío.

Pacientes que hayan sufrido un efecto secundario extremo: La extracción sanguínea (4-5 gotas) será almacenada en el laboratorio en el laboratorio de Farmacogenética del centro de investigación Centro Pfizer-Universidad de Granada-Junta de Andalucía de Genómica e Investigación Oncológica (GENYO) en Granada hasta que sea utilizada. Estas muestras serán analizadas en el laboratorio de Section of pharmacogenetics/Department of physiology and Pharmacology, Karolinska Institutet, Nanna Svartz vag 2, SE 171 77 Stockholm, Sweden, que también participa en el proyecto europeo y siempre bajo el marco legal europeo sobre protección de datos personales.

Participantes del sub-estudio fármaco-fármaco-gen:

La extracción sanguínea (4-5 gotas) será almacenada en el laboratorio en el laboratorio de Farmacogenética del centro de investigación Centro Pfizer-Universidad de Granada-Junta de Andalucía de Genómica e Investigación Oncológica (GENYO) en Granada hasta que sea utilizada. Estas muestras serán analizadas en el laboratorio Margarete Fisher-Bosch Institute of Clinical Pharmacology, Robert Bosch hospital, Stuttgart, Alemania que también participa en el proyecto europeo y siempre bajo el marco legal europeo sobre protección de datos personales.

Otros usos de sus datos y/o muestras biológicas

Nos gustaría conservar sus datos y/o muestras sanguíneas o saliva. Podríamos utilizarlas para futuras investigaciones. Serán investigaciones locales relacionadas con lo anteriormente descrito, deberán tener los mismos objetivos o similares al estudio en marcha. Podrá indicar si está de acuerdo con esto en el consentimiento informado. Siempre podrá retirar el consentimiento. Sus muestras biológicas serán destruidas en ese momento si así lo desea. Si sus muestras ya han sido analizadas los resultados serán utilizados.



9. Seguro del sujeto de estudio

Los estudios posautorización de tipo observacional están exentos de la obligatoriedad de suscripción de un seguro

11. No hay compensación por participar.

No hay compensación económica para los participantes del estudio. El estudio no le supondrá ningún coste adicional. No se le pagará por la participación en este estudio.

12. ¿Alguna pregunta?

Si tiene alguna pregunta, por favor contacte con Cristina Lucía Dávila Fajardo, investigadora principal del estudio en España. Si desea un asesoramiento independiente sobre la participación en este estudio, puede contactar con Dr. Norberto Ortego Centeno. Esta persona conoce el estudio pero no está involucrada en él.

Todos los aspectos relevantes los puede encontrar en el **Apéndice A: Datos de contacto**.

Gracias por su atención.



13. Apéndices

- A. Datos de contacto
- B. Información del seguro
- C. Descripción del método de estudio
- D. Consentimiento(s) informado(s)



Apéndice A: Datos de contacto en el Complejo Hospitalario de Granada

Investigador principal: Cristina Lucía Dávila Fajardo, Hospital Campus de la Salud, Complejo hospitalario de Granada, F.E.A Farmacia hospitalaria, telf: 958 840920, mañanas de 8:30 a 15 h

Investigador médico colaborador: Jesús Gabriel Sánchez Ramos, Hospital Virgen de las Nieves, Complejo hospitalario de Granada, F.E.A Cardiología, telf. 958 023357, mañanas de 8:30 a 15 h

Médico experto independiente: Norberto Ortego Centeno, Hospital Campus de la Salud, Complejo hospitalario de Granada, F.E.A medicina interna.



Apéndice B: Información del seguro

En España, los estudios posautorización de tipo observacional están exentos de la obligatoriedad de suscripción de un seguro ya que los medicamentos empleados en el estudio se hacen en las indicaciones aprobadas.



Apéndice C: Descripción del método de estudio

La siguiente información proporciona una visión cronológica del procedimiento del estudio:

Todos los participantes del estudio:

1. En el momento de comenzar con un medicamento.

Se le solicitará que proporcione 2 mL de saliva.

Se le pedirá que conteste unas pocas preguntas sobre su historial médico y otros medicamentos.

2. 2 semanas después del inicio del estudio.

El investigador le llamará y le realizará un cuestionario por teléfono sobre efectos secundarios al tratamiento.

Esto puede llevarle aproximadamente 10 minutos.

3. 4 semanas después del inicio del estudio.

El investigador se pondrá en contacto con usted y le hará una serie de preguntas sobre cambios en su medicación y efectos secundarios que haya podido experimentar. Esto le llevará aproximadamente 15-20 minutos.

4. 8 semanas después del inicio del estudio.

El investigador le llamará y le realizará un cuestionario por teléfono sobre efectos secundarios al tratamiento. Le llevará aproximadamente 10 minutos.

5. 12 semanas después del inicio del estudio.

El investigador se pondrá en contacto con usted para realizarle algunas preguntas sobre cambios en la medicación y efectos secundarios. Ésto le llevará aproximadamente 15-20 minutos.

6. Al final del estudio.

El investigador se pondrá en contacto con usted para realizarle algunas preguntas sobre cambios en la medicación y efectos secundarios. Ésto le llevará aproximadamente 15-20 minutos.

Si empieza con cualquier otro medicamento durante el estudio:

Se le pedirá que comunique esta circunstancia al investigador y repita los procedimientos que se describen más arriba.

Si experimenta un efecto secundario extremo:

Se le pedirá que proporcione una muestra sanguínea (5 gotas) en el momento de sufrir efecto secundario.

Sólo los participante del sub-estudio medicamento-medicamento-gen:

Se le pedirá que proporcione de 2 a 5 gotas adicionales de sangre en momentos concretos



Apéndice D: Consentimiento informado

PREemptive Pharmacogenomic testing for Preventing Adverse drug REactions (PREPARE)

- He leído el consentimiento informado. He podido hacer preguntas al respecto y mis preguntas han sido respondidas satisfactoriamente. He tenido tiempo suficiente para decidir si participar.
- Sé que la participación en este estudio es voluntaria. Sé que en cualquier momento puedo decidir no participar o retirarme del estudio incluyendo la revocación de la cesión de las muestras. No tengo que dar razones para ésto.
- Sé que podrán acceder a mi historia clínica almacenada. El personal autorizado para esto está detallada en este folleto informativo.
- Doy mi consentimiento para que las muestras de saliva o sangre que he proporcionado sean empleadas en la manera y con el propósito descrito en el folleto informativo.
- Consiento que mis datos sean almacenados durante 15 años tras este estudio.
- Sé que si me quedo embarazada durante el estudio debo abandonarlo.
- El investigador ha comentado los métodos anticonceptivos más adecuados para mí y/o mi pareja conmigo.
- Yo **doy** / **no doy** mi consentimiento para que mis muestras biológicas sean almacenadas hasta ser utilizadas. Una vez finalizado el estudio las muestras biológicas pueden ser:
 - Destruídas
 - Conservadas en una colección local para futuras investigaciones en la misma línea de investigación como se describe en el folleto informativo.
-
- Yo **doy** / **No doy** mi consentimiento para ser localizada de nuevo tras el estudio para un estudio de seguimiento.
- Quiero participar en este estudio.

Sólo si experimento un efecto secundario extremo:

- Yo **doy** / **no doy** mi consentimiento para estudiar de 150-250 genes extra relacionados con el metabolismo de medicamentos. Entiendo que no recibiré información sobre estos resultados. El análisis será realizado de forma anónima.

Sólo si estoy en el “grupo con tratamiento estándar”:

- Yo **doy** / **no doy** mi consentimiento para recibir mis resultados genéticos en una tarjeta, una vez que el estudio haya finalizado.

Participación en el sub-estudio fármaco-fármaco-gen:

- Quiero / No quiero participar en este sub-estudio y estoy incluido en el estudio por: metoprolol/simvastatina/atorvastatina/capecitabina/fluorouracilo/voriconazol (por favor, haga un círculo).



Nombre del sujeto de estudio:

Nombre del/de la representante legal*:

Firma:

Fecha: __ / __ / __

Por la presente declaro que he informado totalmente sobre esta investigación al sujeto de estudio.

Si alguna información ve la luz durante el curso de esta investigación, que pueda afectar al sujeto de estudio, le informaré lo antes posible.

Nombre del investigador: (o su representante):

Firma:

fecha: __ / __ / __

Información adicional proporcionada por:

Nombre:

Cargo:

Firma:

Fecha: __ / __ / __

El sujeto de estudio recibirá el folleto informativo completo junto a una copia del consentimiento informado firmado.

Revocación del consentimiento informado

Yo, D/Dña (Nombre del paciente/ representante legal*):

de forma libre y consciente he decidido retirar el consentimiento para participar en este estudio.

Quiero que las muestras sean: 1) destruidas o 2) Conservadas en una colección local para futuras investigaciones en la misma línea de investigación como se describe en el folleto informativo

Firma:

Fecha: __/__/__

*Sólo en los casos especificados en los que esta firma sea perceptiva. Donantes menores o incapaces para otorgar consentimiento y siempre de acuerdo con lo establecido en la normativa vigente: Ley 41/2002 de Autonomía del Paciente, derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica