

INCORPORACIÓ DE LA MEDICINA GENÒMICA A LA PRÀCTICA CLÍNICA



Pau Riera Armengol

Farmacèutic adjunt (Servei de Farmàcia)

Doctorand en farmacogenètica (Servei de Genètica)

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

Dimarts 18 de juny de 2019

ÍNDEX

1. Un tema d'actualitat
2. Abast de la medicina genòmica
3. Farmacogenètica clínica:
aplicabilitat
4. El paper del farmacèutic
5. Conclusions



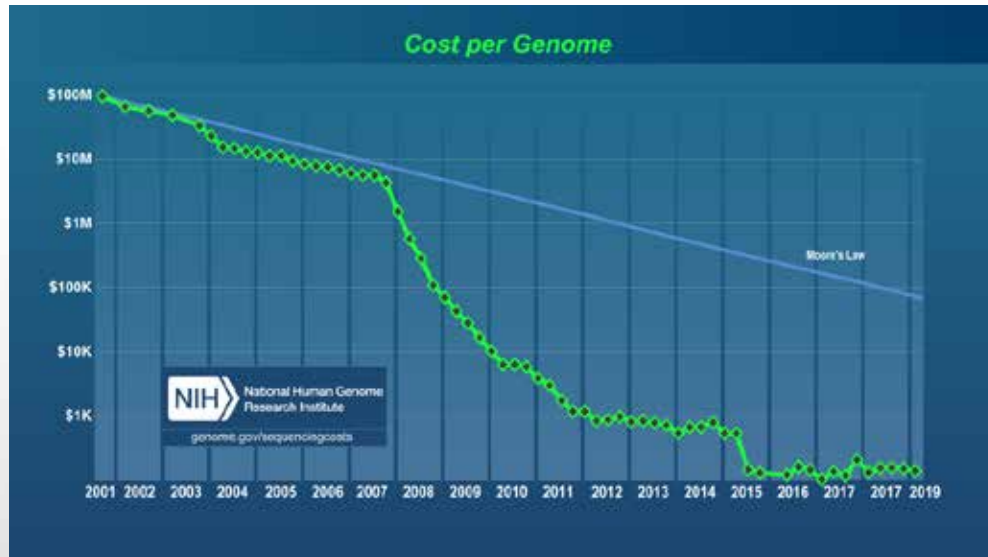
La revolució genòmica

MENÚ  DIRECTO Madrid es noticia

INICIO > TECNOCIENCIA > CIENCIA > El genoma en la red, la medicina personalizada del futuro

El genoma en la red, la medicina personalizada del futuro

El genoma es nuestro documento de identidad genético. Hay empresas que lo secuencian por **menos de 500** euros. ¿Es seguro que esté en Internet?



- **Facilitat de seqüenciar el genoma complet** amb les noves tècniques de seqüenciació massiva.
- **Abaratiment** exponencial dels costos.
- **Dilemes ètics:** desconeixement de la rellevància clínica de moltes variants.





THE PRECISION MEDICINE INITIATIVE



“Doctors have always recognized that every patient is unique, and doctors have always tried to tailor their treatments as best they can to individuals. You can match a blood transfusion to a blood type — that was an important discovery. What if matching a cancer cure to our genetic code was just as easy, just as standard? What if figuring out the right dose of medicine was as simple as taking our temperature?”

- President Obama, January 30, 2015



**Ponencia de estudio sobre genómica, constituida en el seno de la Comisión de Sanidad, Consumo y Bienestar Social (antes denominada Comisión de Sanidad y Servicios Sociales).
(543/000006)**

Conclusions

Cal elaborar una Estratègia en Medicina Genòmica, Personalitzada i de Precisió per al SNS que assegurí la seva incorporació a la cartera de serveis del SNS.

Recomana:

- Creació especialitat genètica clínica (**FIR**, MIR, BIR, QIR).
- Incorporació de **bioinformàtics**
- Enfocament **multidisciplinari**
- **Incorporació als plans d'estudis universitaris**





CAT-
INVESTIGACIÓN
GENÓMICA

El Govern impulsa la medicina de precisión basada en la genómica



REDACCIÓN
01/12/2015 17:27

**Medicina genòmica:
Actuació estratègica al
Pla de Salut 2016-2020**

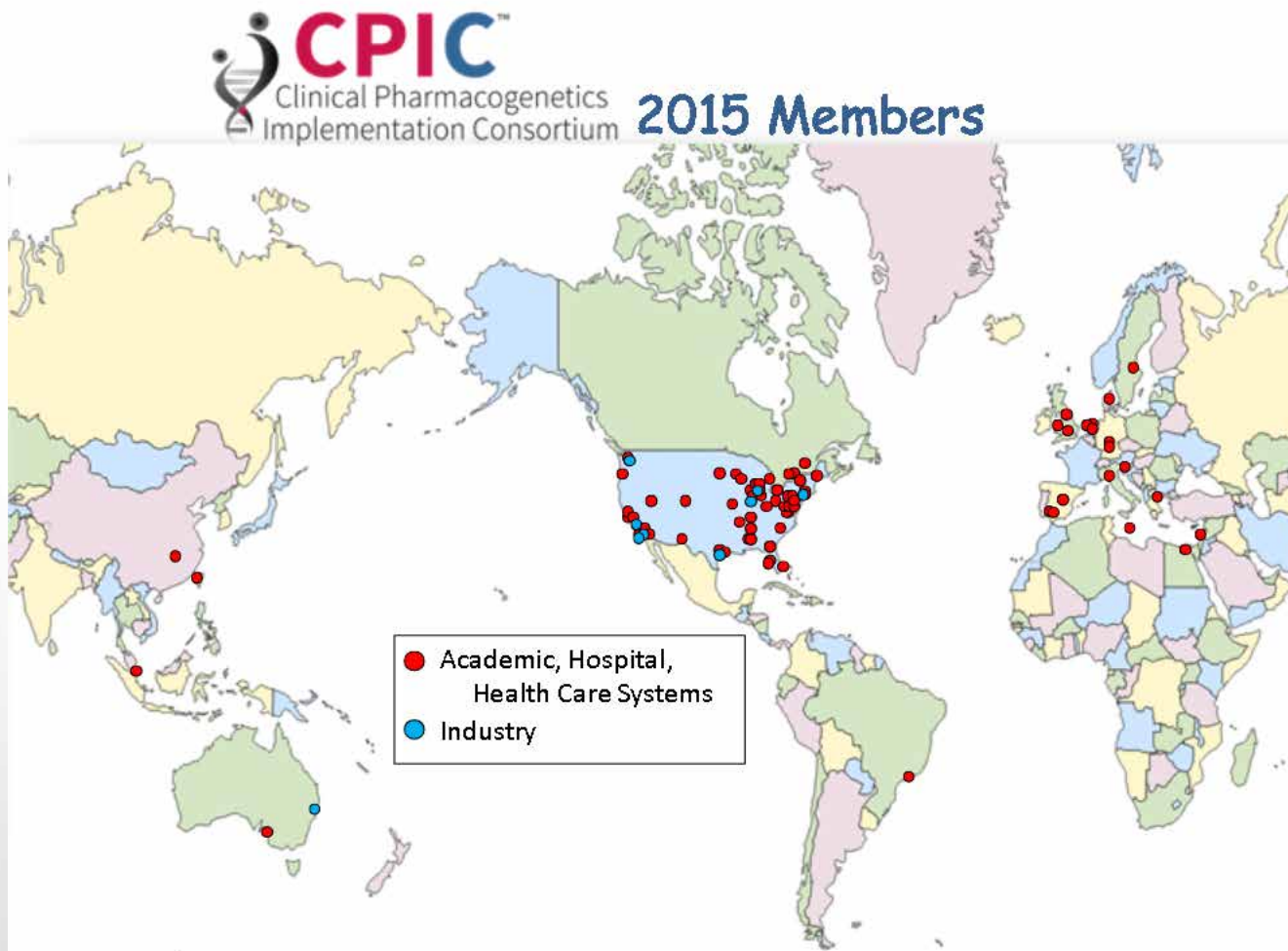
Barcelona, 1 dic (EFE).- El Govern ha aprobado impulsar la Estrategia de la medicina de precisión basada en la genómica dentro del sistema de salud de Cataluña, informa el departamento de Salud.

El acuerdo impulsa el ámbito genómico, que aplica una atención médica basada en las características genéticas de la persona, además del estudio de las tumoraciones que le afectan o de los microorganismos de la infección que sufre.

Los retos para implementar la medicina de precisión basada en la genómica en el sistema de salud de Cataluña "son considerables".



Implementació: Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC)



La medicina genòmica

MEDICINA
PREVENTIVA



DIAGNÒSTIC
PRESIMPTOMÀTIC
GENOTÍPIC
(ex: *BRCA1/BRCA2*)

DIAGNÒSTIC/
PRONÒSTIC

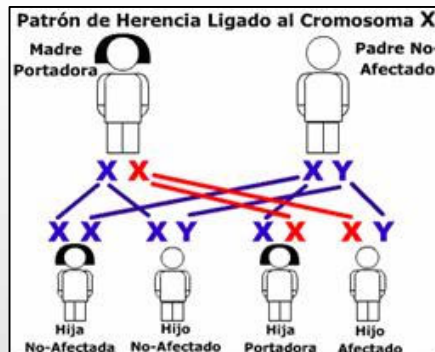


DIAGNÒSTIC
GENOTÍPIC
(ex: diagnòstic malaltia
muscular Duchenne,
hemofília, etc)

TRACTAMENT

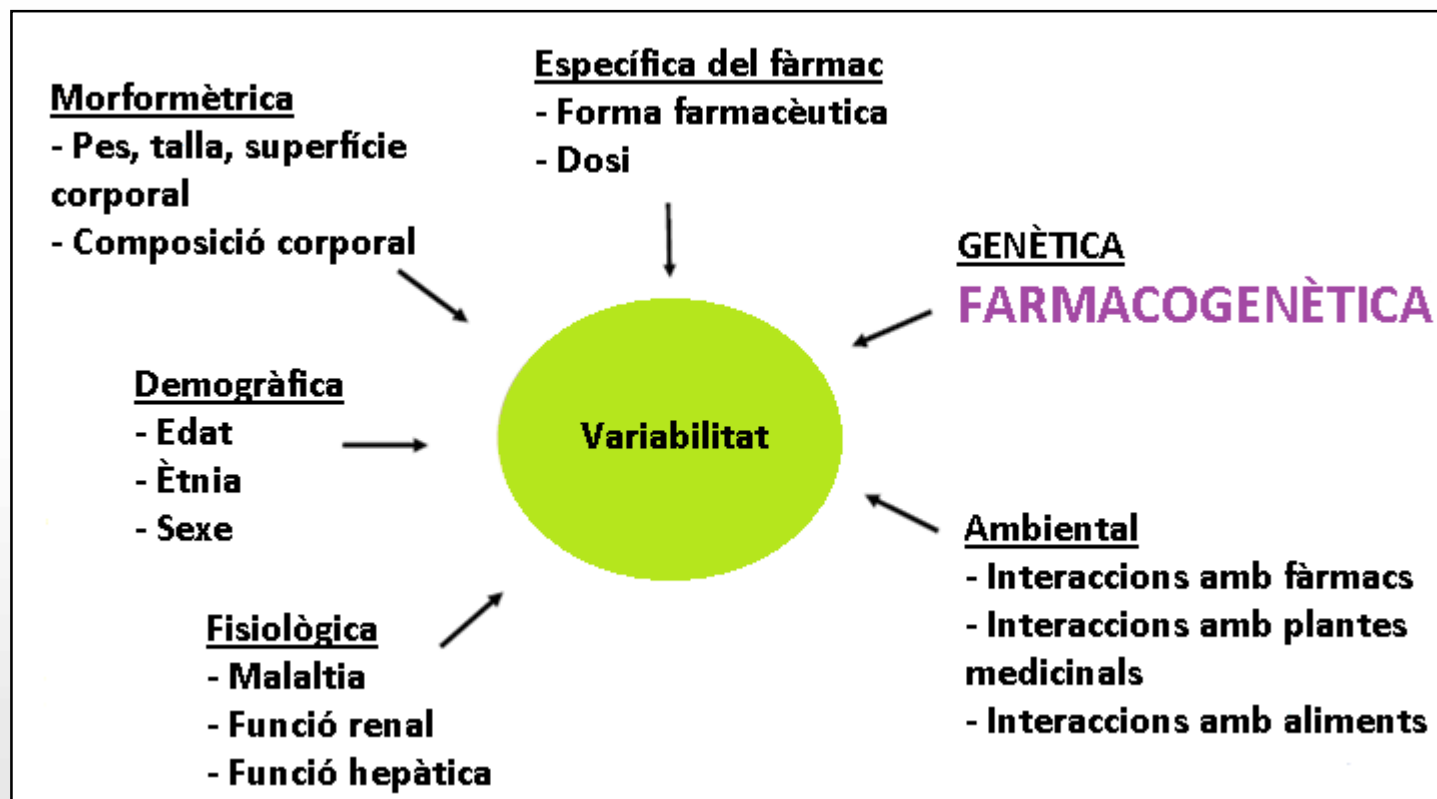


FARMACOGENÈTICA

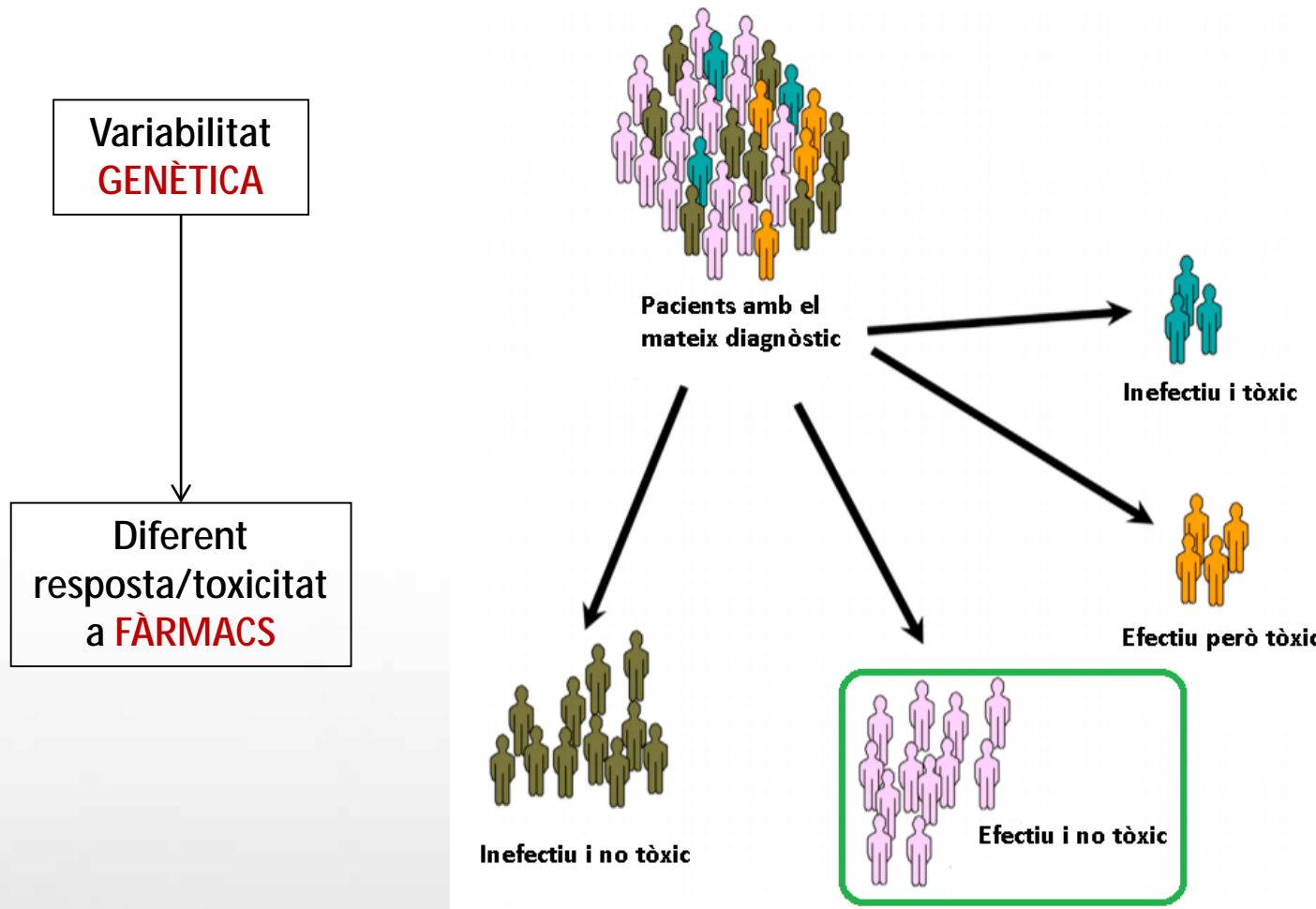


Fonts de variabilitat farmacocinètica-farmacodinàmica

EMA: *Pharmacogenetics is the study of interindividual variations in DNA sequence related to drug response*



Farmacogenètica: medicina personalitzada



J. Kevin Hicks and Howard L. McLeod. Pharmacogenetics and Pharmacogenomics (Chapter 6). Genomic and Precision Medicine. Elsevier Inc; 2017. p.89-107.



FONTS D'INFORMACIÓ: FDA

← → ↻ 🏠 <https://www.fda.gov/drugs/science-research-drugs/table-pharmacogenomic-biomarkers-drug-labeling>

📄 Aplicacions **T** SNP Genotyping Analysis 🏠 Home 📄 Portal de Acceso a la W 🚀 SciHub: removing barriers ⓘ Log in 📄 Intranet - Login 🏠 Pharmacogenomics 📄 Human Cytology

🇺🇸 An official website of the United States government [Here's how you know](#) ▼

FDA U.S. FOOD & DRUG ADMINISTRATION

← Home / Drugs / Science & Research (Drugs) / Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labeling

Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labeling

[f Share](#) [🐦 Tweet](#) [in LinkedIn](#) [✉ Email](#) [🖨 Print](#)

Science & Research
(Drugs)

[Regulatory Science at
CDER](#)

[Research Tools and](#)

<https://www.fda.gov>

Back to [Pharmacogenomics: Overview of the Genomics and Targeted Therapy Group](#)

Pharmacogenomics can play an important role in identifying responders and non-responders to medications, avoiding adverse events, and optimizing drug dose. Drug labeling may contain information on genomic biomarkers and can describe:

Learn More About Pharmacogenomics at CDER

- [Pharmacogenomics: Overview of the Genomics and Targeted Therapy Group](#)



FONTS D'INFORMACIÓ: PharmGKB

← → ↻ 🏠 <https://www.pharmgkb.org/labelAnnotations> 🔍

🌐 Aplicacions 🔍 SNP Genotyping Analysis 🏠 Home 📄 Portal de Acceso a la W 📄 SciHub: removing barr 📄 Log in 📄 Intranet - Login 📄 Pharmacogenomics 📄 Human Cytochrome P45 📄 SuperCYP

After some improvements to our site some browsers are keeping old ("cached") versions of PharmGKB webpages that are now returning errors. If you are experiencing this issue, [try reloading](#) follow [these instructions](#) and then [let us know](#) if your problems persist.



Search PharmGKB...



☰ Menu ⓘ Help

Drug Label Annotations

PharmGKB annotates drug labels containing pharmacogenetic information approved by the [US Food and Drug Administration \(FDA\)](#), [European Medicines Agency \(EMA\)](#), [Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, Japan \(PMDA\)](#) and [Health Canada \(Santé Canada\) \(HCSC\)](#). PharmGKB annotations provide a brief summary of the PGx in the label, an excerpt from the label and a downloadable highlighted label PDF file. A list of genes and phenotypes found within the label is mapped to label section headers and listed at the end of each annotation. PharmGKB also attempts to interpret the level of action implied in each label with the "PGx Level" tag.

See the [legend](#) for more information about drug label sources, which labels are selected for annotation and PGx Levels.

We welcome any information regarding drug labels containing PGx information approved by the FDA, EMA, PMDA, HCSC or other Medicine Agencies around the world - please contact [feedback](#).

B FDA Biomarker drugs Labels with **Dosing Info** Labels with **Alternate Drug** recommendation 📄 ?


Drugs n=292	Biomarker n=236	FDA n=287	EMA n=89	HCSC n=106	PMDA n=52
abacavir	B	Testing required <small>Alternate Drug ⓘ</small>	Testing required	Testing required	Informative PGx



FONTS D'INFORMACIÓ: Bot PLUS

BOT PLUS AL DÍA

Panorama Actual del Medicamento 2018; 42 (412): 397-400 **PAMI**

 **Bot PLUS incorpora información sobre farmacogenética para potenciar su valor asistencial según las nuevas necesidades**



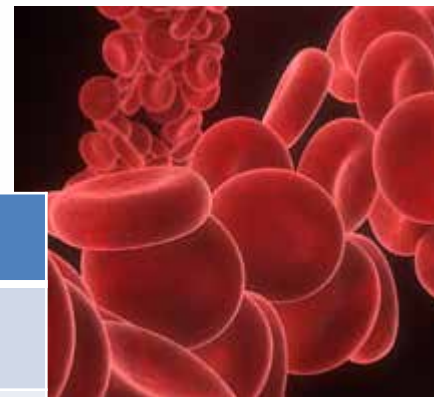
Farmacogenètica clínica: aplicabilitat



Àrea mèdica	Fàrmacs	Indicació	Biomarcadors
Cardiologia	Clopidogrel	Síndrome coronària aguda	Activitat de l'enzim CYP2C19
Reumatologia Patologia digestiva	Azatioprina	Artritis reumatoide Malaltia inflamatòria intestinal	Activitat de l'enzim TPMT
Pneumologia	Ivacaftor, lumacaftor	Fibrosi quística	Mutacions gen <i>CFTR</i>
Psiquiatria	Diversos ISRS, antidepressius tricíclics, antipsicòtics	Depressió major Trastorn bipolar Esquizofrènia	Activitat dels enzims CYP2D6, CYP2C19, CYP1A2, variacions a 5-HTT, 5-HTR2A
Neurologia	Carbamazepina	Crisis epilèptiques	<i>HLA-B*1502</i> (població xinesa-tailandesa) à Síndrome Stevens-Johnson
Hematologia	Acenocumarol, warfarina	Profilaxi/tractament de tromboembolismes	Variants als gens <i>CYP2C19</i> , <i>VKORC1</i> , <i>CYP4F2</i>
Malalties infeccioses	Abacavir	Tractament antiretroviral	<i>HLA-B*5701</i> à hipersensibilitat
Anestèsia, pneumologia, etc	Codeïna	Tos - Analgèsia	Activitat de l'enzim CYP2D6
Cardiologia, neurologia, etc	Simvastatina	Hipercolesterolèmia	rs4149056 (<i>SLCO1B1</i>) à miopatia



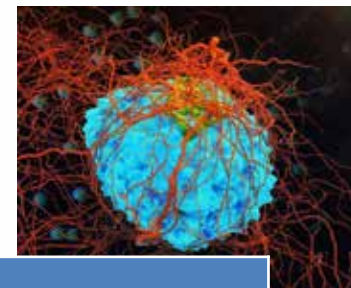
Farmacogenètica clínica: hematologia



Fàrmacs	Indicació	Biomarcadors
Blinatumomab	Leucèmia limfoblàstica aguda (LLA)	Cromosoma Filadèlfia negatiu, CD19 positiu
Imatinib, dasatinib, nilotinib, bosutinib	Leucèmia mieloide crònica (LMC) (També LLA per a imatinib i dasatinib)	Cromosoma Filadèlfia positiu (fusió bcr-abl)
Ponatinib	LMC i LLA	Cromosoma Filadèlfia positiu o amb mutació T315I
Imatinib	Síndromes mielodisplàsiques	Reordenament gen PDGFR
Rituximab	Limfoma no Hodgkin	Expressió CD20
Brentuximab vedotina	Limfoma de Hodgkin, limfoma cutani de cèl·lules T	Expressió CD30
Tretinoïna, triòxid arsènic	Leucèmia promielocítica aguda	Translocació t(15:17) o fusió PML-RARa
Ibrutinib	Limfoma cèl·lules del mantell, leucèmia limfocítica crònica, macroglobulinèmia de Waldenström	Deleció 17p o 11q
Mercaptopurina, tioguanina	LLA	Activitat enzim metabolitzador TPMT



Farmacogenètica clínica: oncologia



Fàrmacs	Indicació	Biomarcadors
Erlotinib, gefitinib, afatinib	Càncer de pulmó no microcític	Mutació L858R gen <i>EGFR</i> Deleció exó 19 gen <i>EGFR</i>
Osimertinib		Mutació T790M gen <i>EGFR</i>
Crizotinib, ceritinib, alectinib		Presència reordenaments <i>ALK</i> (també <i>ROS1</i> per a crizotinib)
Pembrolizumab		Expressió PD-L1
Cetuximab, panitumumab	Càncer colorectal	Mutacions <i>missense</i> codons 12, 13, 59, 61, 117 i 146 gens <i>KRAS</i> i <i>NRAS</i>
Anastrozol, letrozol, exemestà	Càncer de mama	Expressió receptors hormonals (RH)
Trastuzumab, pertuzumab		Expressió HER2 (ERBB2)
Palbociclib, ribociclib, everolimús, fulvestrant		Expressió RH, no expressió HER2
Dabrafenib, vemurafenib, encorafenib, binimetinib, trametinib, cobimetinib	Melanoma	Mutacions V600 gen <i>BRAF</i>
Olaparib	Càncer d'ovari	Mutacions gen <i>BRCA</i>



El cas del càncer colorectal

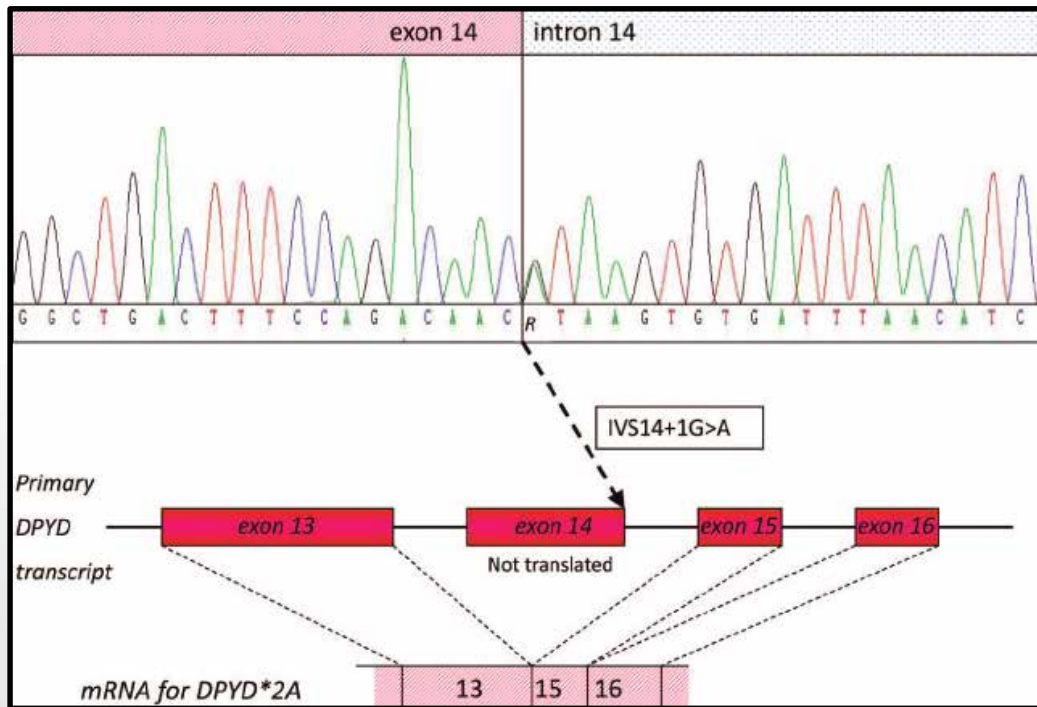
Fàrmac	Gen	Biomarcadors predictius	Efecte	Recomanació de genotipat segons les fitxes tècniques
Fluoropirimidines (5-fluorouracil i capecitabina)	DPYD	c.1905+1G>A (rs3918290, <i>DPYD</i> *2A, IVS14+1G>A)	Toxicitat greu	Recomanable
		c.2846A>T (rs67376798, D949V)		
		c.1679T>G (rs55886062, <i>DPYD</i> *13, I560S)		
		c.1236G>A (rs56038477, E412E, a l'haplotip B3)		
Oxaliplatí	-	-	-	No inclou cap biomarcador predictiu
Irinotecan	<i>UGT1A1</i>	<i>UGT1A1</i> *28 (rs8175347)	Toxicitat greu	Recomanable
Anticossos anti-EGFR (cetuximab i panitumumab)	<i>KRAS</i> <i>NRAS</i>	Mutacions <i>missense</i> codons 12, 13, 59, 61, 117 i 146	Manca de resposta	Obligatòria
Agents antiangiogènics (bevacizumab, aflibercept, ramucirumab)	-	-	-	No inclouen biomarcadors predictius

Què fem amb els biomarcadors recomanables? Cal fer-los?
Sovint els canvis a les fitxes tècniques es demoren...



DPYD i FLUOROPIRIMIDINES

- Dèficit DPD à causa principal de toxicitat per fluoropirimidines.
- Mutació més freqüent:
 - Ø IVS14 +1 G>A (*DPYD**2A, c.1905+1G>A, rs3918290): afecta *splicing* intró 14 à deleció exó 14.



Deenen MJ, Cats A, Beijnen JH, Schellens JHM. Part 2: Pharmacogenetic Variability in Drug Transport and Phase I Anticancer Drug Metabolism. *Oncologist* 2011; 16(6):820–34.

DPYD i FLUOROPYRIMIDINES

- Dèficit parcial DPD (3-8%) à 50% activitat enzimàtica
- Dèficit total DPD (0,1%) à 0% activitat enzimàtica

Table 1. Initial dose recommendations for heterozygous *DPYD* variant allele carriers [30].

<i>DPYD</i> variant	% of standard fluoropyrimidine dose ^a
<i>DPYD</i> *2A (rs3918290)	50%
c.1679T>G (rs55886062)	50%
c.2846A>T (rs67376798)	75%
c.1236G>A/HapB3 (rs56038477)	75%

^a For patients with complete DPD deficiency (for example homozygous *DPYD* variant allele carriers) selection of alternative treatment is recommended.

Henricks LM, Opdam FL, Beijnen JH et al. DPYD genotype-guided dose individualization to improve patient safety of fluoropyrimidine therapy: Call for a drug label Update. Ann Oncol 2017.



UGT1A1*28 i IRINOTECAN

Gen Uridindifosfat glucuronil transferasa (UGT1A1)



Enzim uridindifosfat glucuronil transferasa



Catalitza **conjugació** àcid glucurònic

Estudi genètic: determinació de repeticions TA a la caixa TATA (zona promotora):

- 6 repeticions (al·lel *1): activitat enzimàtica normal
 - 7 repeticions (al·lel *28)
 - 8 repeticions (al·lel *37)
- } activitat enzimàtica reduïda



UGT1A1*28 i IRINOTECAN



British Journal of Clinical
Pharmacology

Br J Clin Pharmacol (2018) 84 1389–1392

SHORT REPORT

Relevance of *CYP3A4*20*, *UGT1A1*37* and *UGT1A1*28* variants in irinotecan-induced severe toxicity

Genotype	n (%)	Diarrhoea (%)	Neutropenia (%)	Asthenia (%)
*1/*1	136 (44.2%)	18 (13.2%)	23 (16.9%)	23 (16.9%)
*1/*28	143 (46.4%)	25 (17.5%)	34 (23.8%)	31 (21.7%)
*28/*28	28 (9.1%)	12 (42.9%)	10 (35.7%)	10 (35.7%)
*28/*37	1 (0.32%)	0 (0%)	1 (100%)	1 (100%)
<i>P</i>		0.002 ^a	0.037 ^a	0.041 ^a

UGT1A1, UDP-glucuronosyltransferase isoform 1A1

^aTo perform the chi-square test, patients *28/*28 and *28/*37 were considered together



Situació actual: paper del farmacèutic

Necessitat d'una major formació per incrementar la seva presència en aquest camp

Podria indicar la necessitat de realitzar un test genètic i interpretar-lo



Cal que col·labori amb metges i genetistes per regular la implementació de la farmacogenètica dins del SNS

Necessitat de formació en farmacogenètica

Educ Med. 2018;19(S2):203-210



Educación Médica

www.elsevier.es/edumed

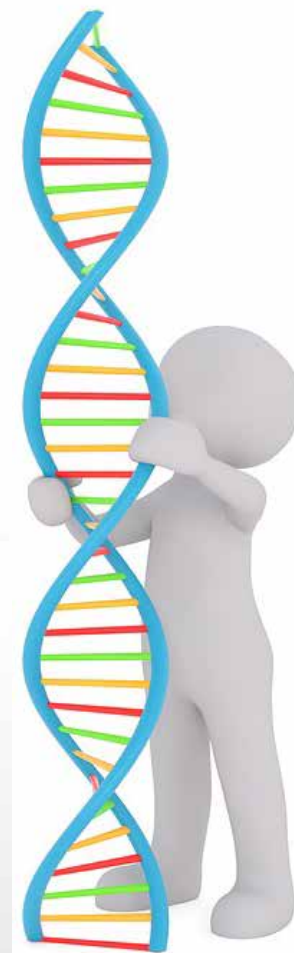


ARTÍCULO ESPECIAL

La enseñanza de Farmacogenética/Farmacogenómica y Genética en las facultades de Farmacia de España, las causas del atraso



La asignatura de Farmacogenética/Farmacogenómica (FG) se imparte en el **26,1%** de las facultades de Farmacia (FF), siendo su porcentaje en las privadas del 40% y en las públicas 15,3%, y la de Genética en un 30,4%, homogéneo en ambas. Hace 6 años, en el 2010, y referido a la FG, este porcentaje era más de 3 veces superior **89,3%** en las FF de Estados Unidos.



Take-home messages...



Els estudis farmacogenètics permeten **predir la resposta/toxicitat** a molts fàrmacs

Aproximadament **1/3** dels fàrmacs comercialitzats contenen **informació** farmacogenètica a les seves **fitxes tècniques**

Cal una **major formació** dels farmacèutics per esdevenir actors protagonistes en aquesta àrea del coneixement

Com a professional expert en el medicament, el farmacèutic s'ha d'involucrar en la **regulació i implementació** de la farmacogenètica





GENETICS

This is how it works

