



Congreso Nacional de la Sociedad  
Española de Farmacia Hospitalaria

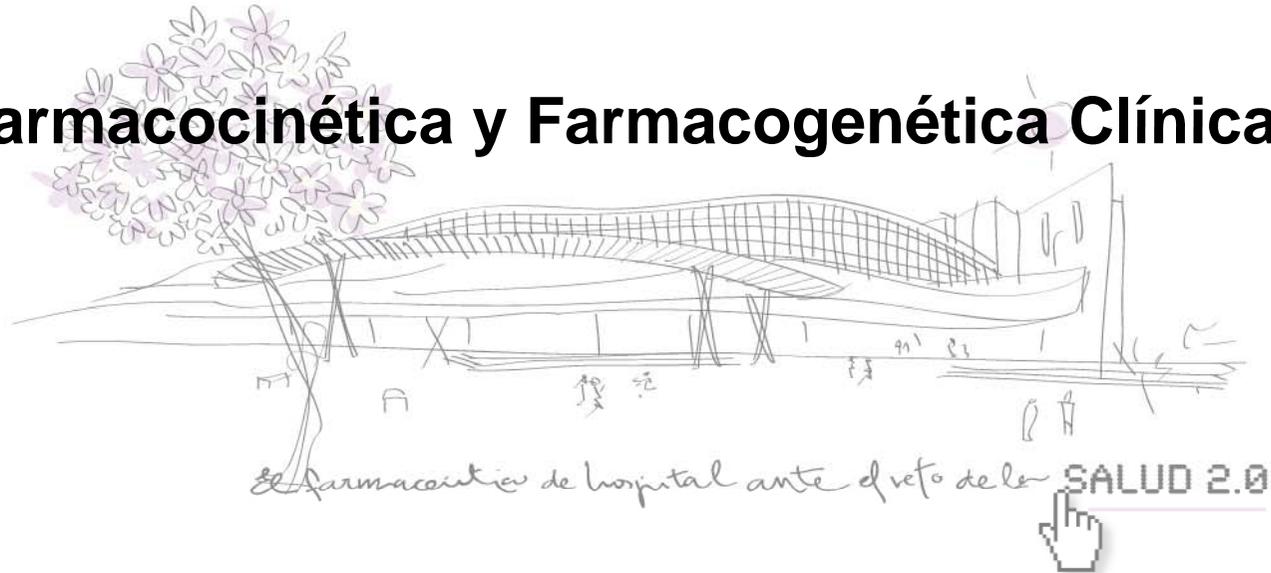
(Encuentro Iberoamericano de Farmacéuticos de Hospital)

Del 22 al 25 de octubre

*Málaga* 2013

## GRUPO PkGen

### Grupo de Farmacocinética y Farmacogenética Clínica



- **Coordinador:** Javier Milara: Hospital General de Valencia
- **Co-Coordinador:** Dolors Soy: Hospital Clinic de Barcelona
- **Comité Coordinador:**
  - Rosa Farré: Hospital de S. Juan de Dios de Barcelona
  - M<sup>a</sup>Dolores Aumenté: Hospital Reina Sofia de Córdoba.
  - Remé Marqués : Hospital La Fé de Valencia.
  - Patricio Más: Hospital General de Alicante
  - María Outeda: Hospital Juan Canalejo de A Coruña
  - Marisa Martin Barbero: H.G.U Gregorio Marañón
  - Mari Sergia García Simón: Hospital Universitario Santa Lucía
  - Rosendo Almendros Muñoz: H. Universitario Río Hortega de Valladolid
  - Vocal de la SEFH: Azucena Aldaz, Clínica Universidad de Navarra
- **Número total de miembros del Grupo:** 11
- **Año de formación:** 2007
- **Año de la última renovación del Coordinador/Co-coordinador:** 2012
- **Año de la última renovación del Comité Coordinador:** 2012

El grupo o comité coordinador es el responsable de establecer las líneas estratégicas de trabajo y coordinar las diferentes actividades que desarrolle el grupo así como definir la filosofía de actuación en la que se basen dichas actividades

**Renovación de coordinado y co-coordinador:** BIANUAL

**Renovación de miembros del grupo coordinador:** 1-2 miembros bianuales

**Asistencia a reuniones coordinadoras:** Asistencia obligatoria al 50%

**Para incorporarse al grupo:**

- Ser miembro de la SEFH
- Tener experiencia en dos de cualquiera de las tres áreas de trabajo del grupo docente, investigadora y asistencial
- Dirigir al grupo una carta de solicitud donde se especifiquen los motivos de interés en el grupo, que se espera aportar y su experiencia profesional.

- **Asistenciales**
  - Establecer marcos básicos de actuación en FC y FG para los fármacos sujetos a esta actividad o en las poblaciones de pacientes con comportamientos diferenciales.
  - Promover y apoyar la creación de nuevas UFC y UFG en los SF.
  - Promover la relación con otros grupos o asociaciones profesionales.
  - Creación y mantenimiento de página web del grupo.
- **Docentes**
  - Detallar un catálogo de hospitales con UFC/UFC con sus respectivas carteras de servicios, disponibilidad y tiempos para la rotación.
  - Fomentar cursos y actividades docentes en FC/FG.
- **Investigación**
  - Diseñar e impulsar estudios de farmacocinética-farmacogenética.
  - Promover trabajos de investigación con solicitud de proyectos a organismos oficiales y publicaciones.

## Actividad Asistencial

- Desde el grupo PkGen se ha asesorado sobre las características necesarias para montar un laboratorio de farmacogenética, así como de los fármacos susceptibles de test farmacogenético en clínica a diferentes socios de la SEFH.
- Entre los diferentes miembros del grupo PkGen se ha tutelado prácticas externas de farmacocinética y farmacogenética a residentes miembros de la SEFH

## Actividad Docente:

- Participación en el 2º curso de Farmacogenética: “Farmacogenética en la asistencia sanitaria: desarrollo de la medicina personalizada”. Hospital virgen de las nieves.
- Participación en el 3º curso de Farmacogenética: “Farmacogenética en la asistencia sanitaria: desarrollo de la medicina personalizada. Hospital Gregorio Marañón.
- "II Jornada Abbott trasplante", para dar difusión al nuevo PKs. Simulación de Casos Clínicos en trasplante renal y trasplante cardíaco. 22 de noviembre, torre espacio.
- III jornada de Excelencia en Farmacia Hospitalaria. Farmacogenética en Farmacia Hospitalaria, presente y futuro. 31 de enero de 2013. Hotel Vincci Soho-Madrid.
- Libros docentes: “Nuevos horizontes en la terapia individualizada; monografía; editorial ESMON.”  
“100 preguntas más frecuentes en farmacogenética; editorial EDIMSA”

## Actividad investigadora. Becas y Proyectos financiados

- Desarrollo, actualización y mejora del programa PKS-Abbott. (Proyecto en fase de desarrollo final. Prevista su finalización en enero 2014.
- Influencia del estado polimórfico de IL28B en la respuesta al tratamiento con interferón- $\alpha/\beta$  pegilado/ribavirina en pacientes con hepatitis C pertenecientes a hospitales españoles. Adjudicado en la convocatoria para Grupos de Trabajo de la SEFH 2010/11 (3.972 €). El proyecto se encuentra en fase de análisis. Se han reclutado más de 210 pacientes con sus datos clínicos y muestras de sangre. Situación: Finalizado.
- Monitorización farmacocinética y farmacogenética de voriconazol en hospitales Españoles: Desarrollo paralelo de su farmacocinética poblacional y análisis de la influencia de los polimorfismos del CYP2C19 en la misma. Adjudicado en la convocatoria para Grupos de Trabajo de la SEFH 2011/12 (4.200 € ). Situación: Actualmente en fase de reclutamiento de pacientes y recogida de datos.
- Búsqueda de marcadores genéticos y dianas farmacocinéticas en el tratamiento de la artritis reumatoide con etanercept. Adjudicado en la convocatoria para Grupos de Trabajo de la SEFH 2013/14 (17.600 € ). Inicio en Julio 2013.

## TITULO

“Monitorización farmacocinética y farmacogenética de voriconazol en hospitales Españoles: Desarrollo paralelo de su farmacocinética poblacional y análisis de la influencia de los polimorfismos del CYP2C19 en la misma”

**Situación actual: EN FASE DE RECLUTAMIENTO**

**Calificación AEMPS:** EPA-OD (*Otros Estudios Postautorización*)

## Servicios de Farmacia participantes::

Clínica Universidad de Navarra  
Hospital Clinic de Barcelona  
Hospital Reina Sofia de Córdoba  
Hospital General de Valencia  
Hospital La Fé de Valencia  
Hospital General de Alicante  
Hospital Juan Canalejo de A Coruña  
H.G.U Gregorio Marañón  
Hospital Universitario Santa Lucía  
H. U de Bellvitge  
H. U Arnau de Vilanova

H. U. Ntra. Sra. de Candelaria  
H. Son Llàtzer  
Hospital Universitari Son Espases  
Complejo Hospitalario Universitario de Albacete

## **Diseño:**

estudio multicéntrico observacional retrospectivo a realizar en servicios de farmacia nacionales de análisis farmacocinético/farmacogenético poblacional del antifungico voriconazol.

N<sup>a</sup> de pacientes a incluir= mínimo de 110; 10 pacientes por centro.

## **Objetivos del estudio**

1. Caracterizar la farmacocinética poblacional de voriconazol tanto en su empleo por vía intravenosa como por vía oral, en los pacientes adultos reclutados en los distintos hospitales españoles. Cuantificar la relación entre parámetros farmacocinéticos y variables antropométricas y de diagnóstico.
2. Analizar la relación entre los distintos parámetros farmacocinéticos de voriconazol que indican exposición (C<sub>max</sub>, área bajo la curva concentración-tiempo, etc) y las variables farmacodinámicas recogidas, tanto de eficacia (tiempo hasta negativización de cultivos, mejoría radiológica, etc) como de toxicidad (efectos adversos neurológicos, gastrointestinales, etc)
3. Cuantificar la relación entre los polimorfismos genéticos de la isoforma CYP2C19 y los distintos parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos de voriconazol.

## ▪ Genotipado de CYP2C19:

**CYP2C19\*1\*1:** Metabolizador eficiente (fenotipo normal o tipo salvaje)

**CYP2C19\*1\*2 ó CYP2C19\*1\*3:** Metabolizador intermedio

**CYP2C19\*2\*2 ó CYP2C19\*2\*3:** Metabolizadores lentos

**CYP2C19\*17\*17 ó CYP2C19\*1\*17:** Metabolizador ultrarrápido

**CYP2C19\*2\*17 ó CYP2C19\*3\*17:** fenotipo enzimático desconocido.

## 7900 HT Fast Real Time PCR Systems: applied biosystems



## TÍTULO

### Búsqueda de marcadores genéticos y dianas farmacocinéticas en el tratamiento de la artritis reumatoide con etanercept

**Situación actual:** EN FASE DE CLASIFICACIÓN POR LA AEMPS y  
APROBACIÓN POR LOS CEICs PARTICIPANTES

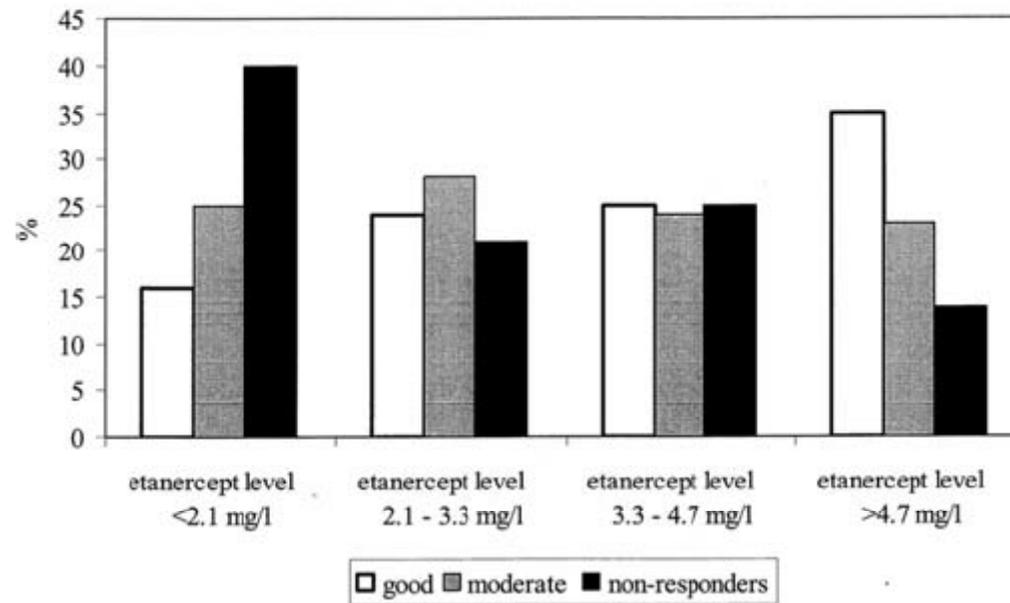
**Calificación AEMPS:** EPA-SP (*OBSERVACIONAL PROSPECTIVO*)

**Servicios de Farmacia participantes:**

Pendiente de inclusión

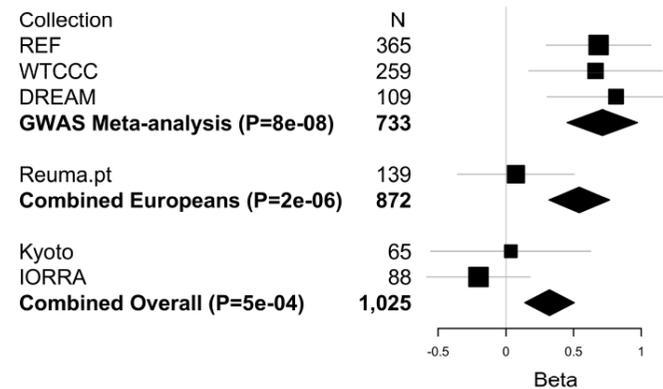
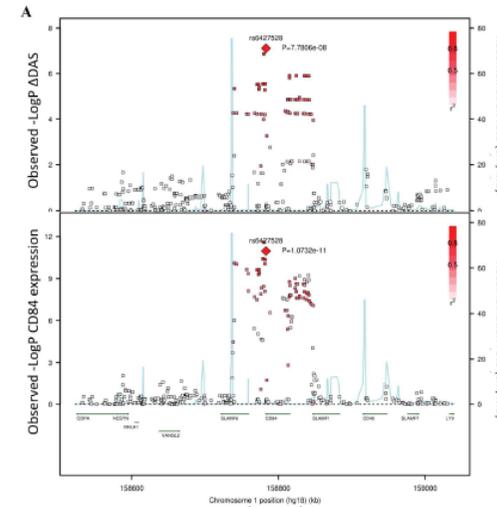
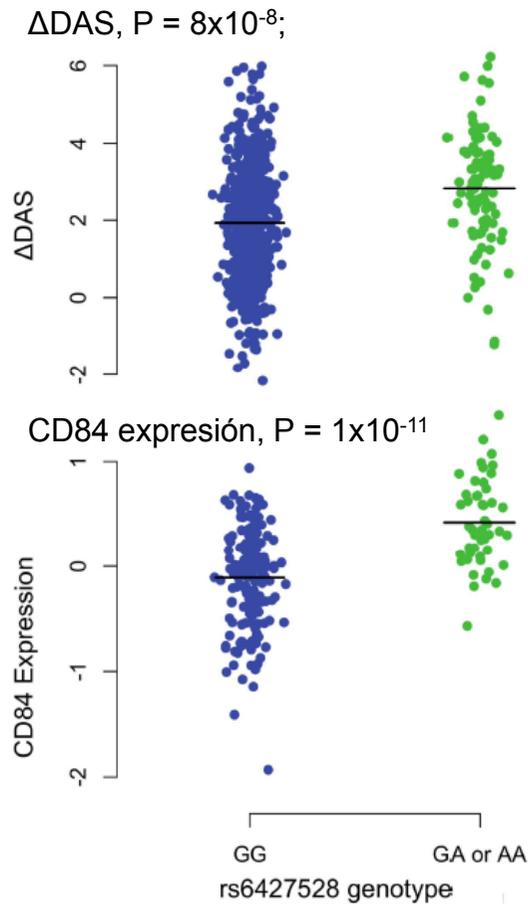


- Concentraciones séricas de buena respuesta: > 4,7-3 ng/mL



Ann Rheum Dis. 2012 Jan;71(1):88-91; J Rheumatol. 2012 Aug;39(8):1533-8.

- El polimorfismo rs6427528 en la región 3' UTR del gen CD84 como predictor de buena respuesta a etanercept



PLoS Genet. 2013 Mar;9(3):e1003394.

## Diseño:

Estudio multicéntrico, observacional, retrospectivo/ prospectivo, nacional de análisis farmacogenético y farmacocinético de etanercept, en la respuesta/ toxicidad en pacientes con AR.

N<sup>a</sup> de pacientes= 200 en el subestudio genético; n= 50 pacientes en subestudio farmacocinético

## Objetivo principal:

Efecto del marcador rs6427528 del gen CD84 sobre la respuesta al tratamiento con etanercept en pacientes con artritis reumatoide en hospitales españoles, medido como mejora clínica del DAS28 a los 3, 6 y 12 meses de iniciar el tratamiento

## Objetivo secundario:

- Efecto de haplotipos de marcadores genéticos previamente asociados a la respuesta o falta de respuesta de anti-TNF- $\alpha$  como potenciadores del efecto predictivo de la variante rs6427528 del gen CD84 sobre la respuesta clínica de etanercept medida como mejora del DAS28 a los 3, 6 y 12 meses de iniciar el tratamiento.
- Análisis poblacional farmacocinético de etanercept y correlación de las concentraciones plasmáticas y/o marcadores genéticos sobre la respuesta clínica al tratamiento medido como mejora clínica del DAS28 a 1, 3 y 6 meses de iniciar el tratamiento.

## Criterios de inclusión:

- Pacientes diagnosticados de AR, mayores de 18 años en la fecha de inicio de tratamiento.
- Pacientes con actividad de la enfermedad moderada ( $DAS28 > 3,2$  y  $< 5,1$ ) al inicio del tratamiento con etanercept.
- Pacientes en tratamiento con etanercept con o sin metotrexato con una duración del tratamiento de al menos 1 mes.
- Pacientes con AR que tengan datos disponibles en su historia clínica de DAS28 basal, a los 3 meses y/o 6 y 12 meses de empezar el tratamiento con etanercept para el Objetivo Biomarcador.
- Pacientes con AR que tengan datos disponibles en la historia clínica de positividad o negatividad al factor reumatoideo y anticuerpos anti péptido citrulinado en el periodo de tratamiento con etanercept, para el Objetivo Biomarcador.
- Haber leído y firmado el consentimiento informado

## Criterios de exclusión:

- Pacientes menores de 18 años durante el tratamiento con etanercept.
- Pacientes con ausencia de datos del DAS28 o de serología (factor reumatoideo y anticuerpos anti péptido citrulinado) en la historia clínica en el momento en el que empezaron terapia con etanercept para el Objetivo Biomarcador.
- Pacientes con una duración del tratamiento con etanercept no superior a los 3 meses para el Objetivo Biomarcador.
- Pacientes que no firmen el consentimiento informado

Se considerará un **respuesta óptima** cuando  $\Delta$ DAS28 de 2 según criterios EULAR

- a) **Buen respondedor:** DAS28 a los 3 o 6 meses  $<3.2$  y  $\Delta$ DAS28  $>1,2$
- b) **No respondedor:**  $\Delta$ DAS28 a los 3 o 6 meses  $<0,6$  o  $\Delta$ DAS28  $\leq 1,2$  y DAS28 al final del tratamiento de  $>5,1$
- c) **Respondedor moderado:**  $\Delta$ DAS28 a los 3 o 6 meses entre 1,2 y 0,7. DAS28 final del tratamiento de entre 3,2 y 5,1.

Polimorfismos a estudiar: Plataforma Sequenom™ (36 marcadores)

CD84 rs6427528; TNFSF1b (rs1061622); TNFR1A (rs767455); PDZD2 (rs1532269); EYA4 (rs17301249); TNF- $\alpha$  locus haplotype (-238G (rs361525)/-308G (rs1800629)/-857C (rs1799724); Fcgamma RIIIA-158(rs396991); Fcgamma RIIA (rs1801274); IL-10 -819 (rs1800871) and -1082 (rs1800896); NELL1 (rs10833455, rs10833456, rs7932820); MAGI2 (rs10265155, rs1990099); CNTN5 (rs1813443); LOC100130480 (rs4411591); PDE3A-SLCO1C1 locus (rs3794271); STAT4: rs7574865; PTPN22: rs2476601; IL-6 receptor soluble: rs8192284; IL-6: rs1800795; IL4: rs2070874; TRAILR1: rs20575; MAP2K6 (rs2716191); PTPRC (rs10919563); MTHFD1 (rs17850560); AMPD1 (rs17602729); ITPA (rs1127354); ATIC (rs2372536); MTHFR (rs1801133); MTHFR (rs1801131); DHODH (rs3213422); CYP1A2\*1F (rs762551)

Farmacocinética: PROMONITOR® assay kit (Proteomika; Menarini Diagnostics, Badalona, Spain)



## ESTADO DEL SOFTWARE PKS





**LOS ESTUDIOS PROMOVIDOS POR PkGen ESTAN DISEÑADOS  
PARA LA PARTICIPACIÓN DE TODOS AQUELLOS SOCIOS DE LA  
SEFH QUE ESTÉN INTERESADOS**



