

Imagine the possibilities

POSTMIDYEAR

A

S

H

P

14 FEBRUARY  
2024

Organiza:



Con la colaboración de:





# FARMACOTERAPIA I: ONCOHEMATOLOGÍA, CARDIOVASCULAR y TERAPIAS AVANZADAS

Organiza:



**Beatriz Bernárdez Ferrán**

Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela

Con la colaboración de:



# DISCLOSURE

1. He recibido pagos por charlas, asistencia a congresos, viajes a cursos y congresos, *advisory boards*, participación en grupos de trabajos, etc.. en los últimos años, de las siguientes empresas farmacéuticas:

Astra Zeneca  
MSD  
Sanofi  
GSK  
Amgen

BMS  
Novartis  
Pfizer  
Pharmamar  
Seagen

Merck  
Astellas  
Takeda  
Daiichi Sankyo  
Ipsen

2. Agradecimiento especial a mis compañeras que han revisado los temas en los que son especialistas:

Paloma Sempere (BCCP) → **CARDIOVASCULAR**

Alicia Mosquera (BCOP) → **HEMATO-ONCOLOGÍA**

3. He usado imágenes gratuitas de la página <https://www.flaticon.es/>

4. Añado diapositivas de REFERENCIAS después de cada tema presentado para quien quiera profundizar.

# ONCOHEMATOLOGÍA, CARDIOVASCULAR y TERAPIAS AVANZADAS

→1. Emerging Therapies and Clinical Controversies in the Management of Diffuse Large B-Cell Lymphoma

→2 .Putting Oncology into Practice: Modern Treatment Approaches in Women's Health

→3. Optimizing PARP Inhibitor Outcomes in Cancer Therapy: Focus on Biomarkers of Homologous Recombination Repair



→5. The Next Generation in Anticoagulation: Goodbye Gen-Xa, Hello Gen-Xia?

→6. Getting to the Heart of the Matter: Updates in Cardiovascular Pharmacogenomics

→7. A Bridge to Where? Bridging the Gap in Perioperative Anticoagulation Management



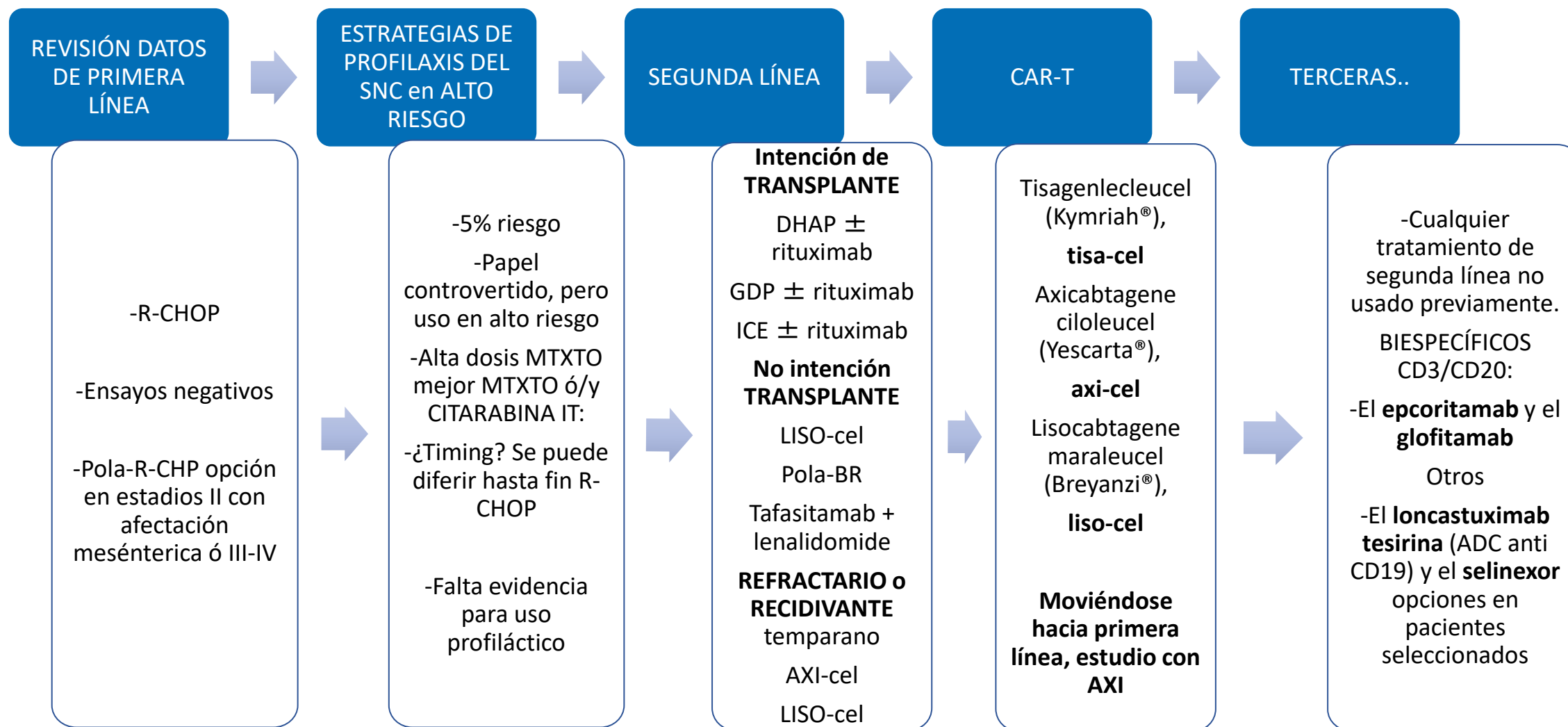
← 4. Two Worlds Collide: A Pragmatic Approach to Cardiovascular Toxicity Related to Cancer Treatments

→8. CAR T-Cell therapy: CRS, ICANS, and More

→9. Update on Gene Therapies and Immune-Based Chemotherapy



# 1. CONTROVERSIAS Y NUEVOS TRATAMIENTOS EN LINFOMA B DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES (LBDCG)



# 1. CONTROVERSIAS Y NUEVOS TRATAMIENTOS EN LINFOMA B DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES (LBDCG)



## COSTE EFECTIVIDAD POLA-R-CHP

Pola-R-CHP es un régimen coste-efectivo cuando:

- Suponiendo una SLP a 5 años del 69,6% frente al 62,7% con R-CHOP
- ICER: 84.308 \$/QALY

Pola-R-CHP no es un régimen coste-efectivo cuando:

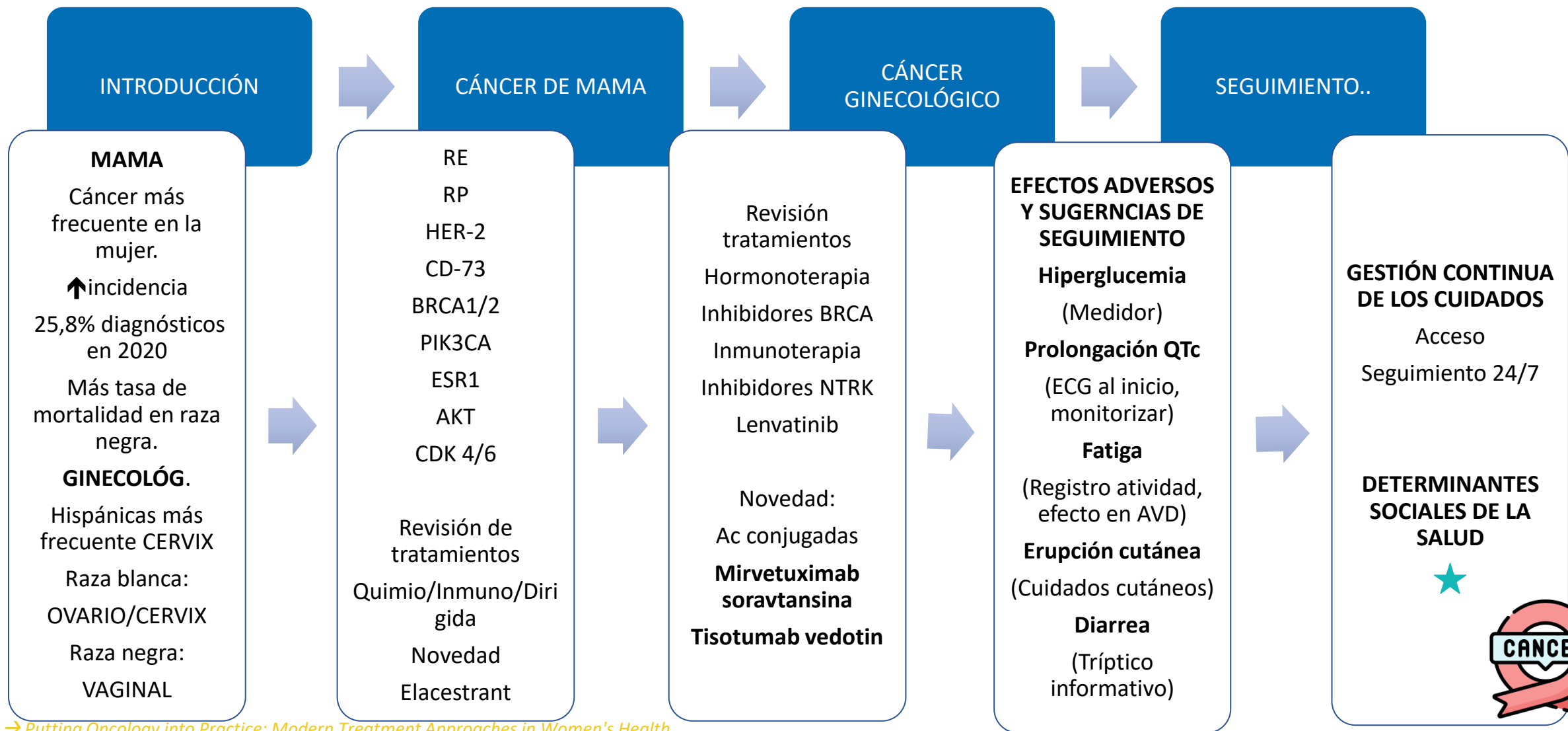
- Si la SLP a 5 años es del 66,1% o inferior
- Si el coste de la terapia celular CAR-T es inferior a 281.663 \$.

El coste-efectividad dependerá en gran medida de los resultados a largo plazo y del coste de la terapia celular CAR-T

Kambhampati S, et al. Blood. 2022; 140(25):2697-2708



## 2. PONER EN PRÁCTICA LA ONCOLOGÍA: Enfoques terapéuticos modernos en la salud de la mujer



## 2. PONER EN PRÁCTICA LA ONCOLOGÍA: Enfoques terapéuticos modernos en la salud de la mujer

### Social Determinants of Health



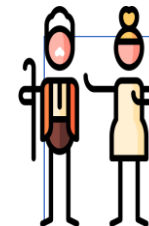
Transporte  
 Alimentación  
 Vivienda  
 Conductas de salud  
 Educación  
 Apoyo social  
 Empleo  
 Finanzas



EL MOMENTO ES AHORA  
 SEGUIMIENTO FARMACÉUTICO



PLANES DE TRATAMIENTOS BASADOS EN GUÍAS  
 PERO TENIENDO EN CUENTA NECESIDADES  
 INDIVIDUALES



MARCO DE DECISIONES COMPARTIDAS  
 DETECCIÓN DE VULNERABILIDADES  
 CIRCUNSTANCIAS VITALES CAMBIAN  
 DRÁSTICAMENTE CON EL TIEMPO  
 APOYO AL CUIDADOR

# 3. OPTIMIZACIÓN DE LOS RESULTADOS DE LOS INHIBIDORES PARP EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER: recombinación homóloga

El daño en el DNA está ocurriendo CONTINUAMENTE

**Endógenos** (cambios espontáneos de bases, radicales libres de oxígeno, errores de replicación)

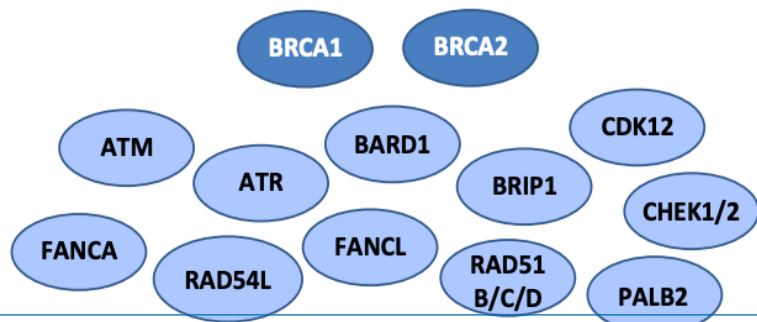
**Exógenos** (por agentes químicos, radiación, etc)

MECANISMOS ESPECÍFICOS DE REPARACIÓN:

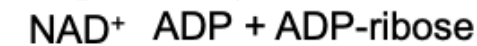
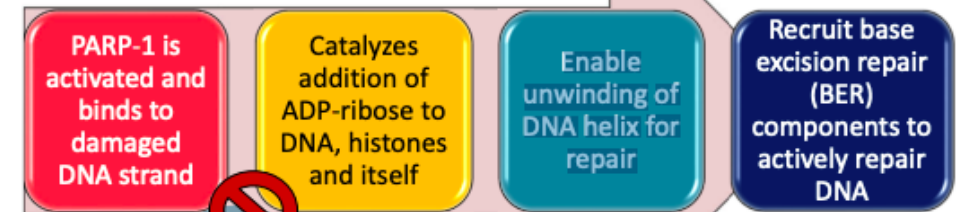
Roturas en la **cadena sencilla del DNA**: nucleotide excision repair (NER), base-excision repair (BER), y mismatch repair

**Dobles roturas**: homologous recombination (HR) or non-homologous end joining (NHEJ)

## LA RECOMBINACIÓN HOMÓLOGA ESFUERZO DE EQUIPO



## Poly (ADP-ribose) Polymerase (PARP)



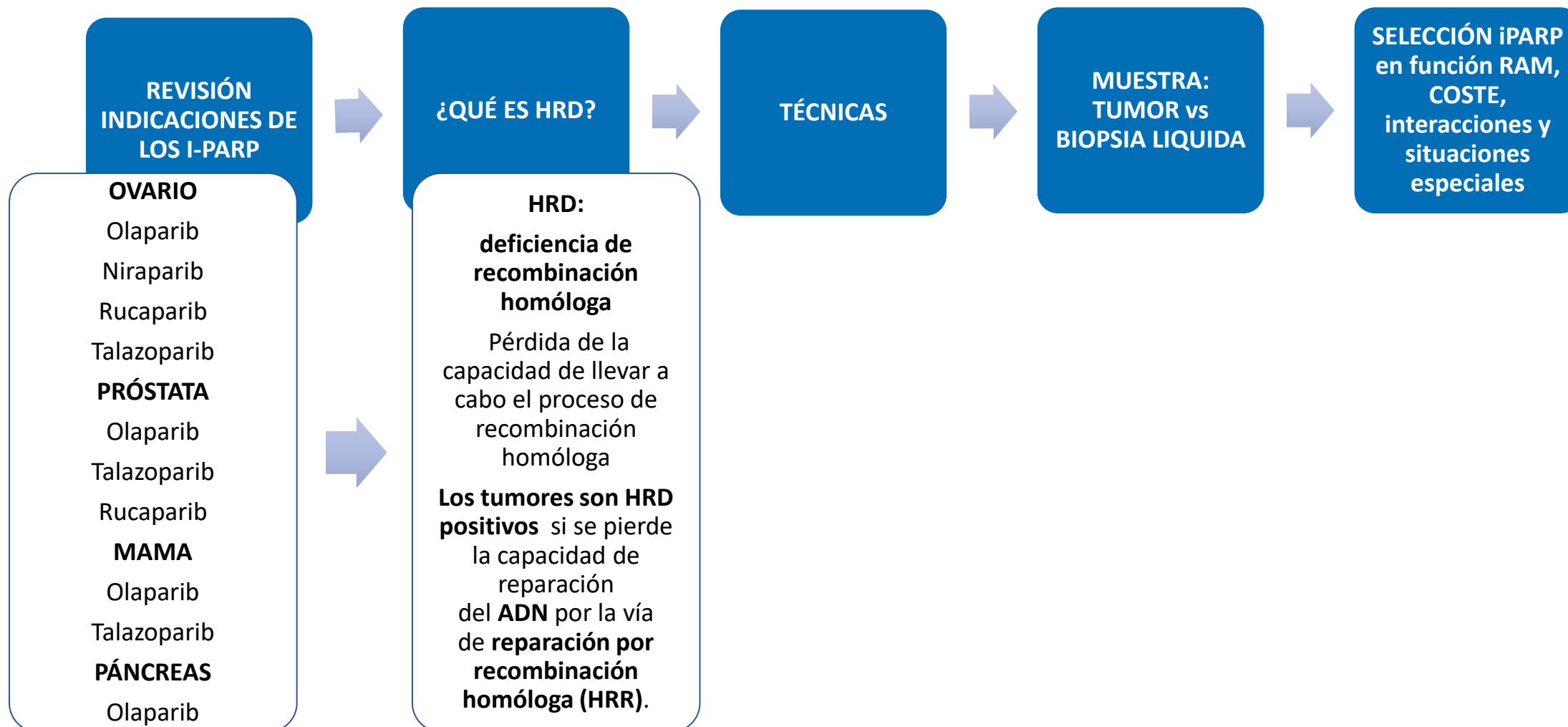
Nicotinamide adenine dinucleotide (NAD), adenosine

**PARP inhibitors:**

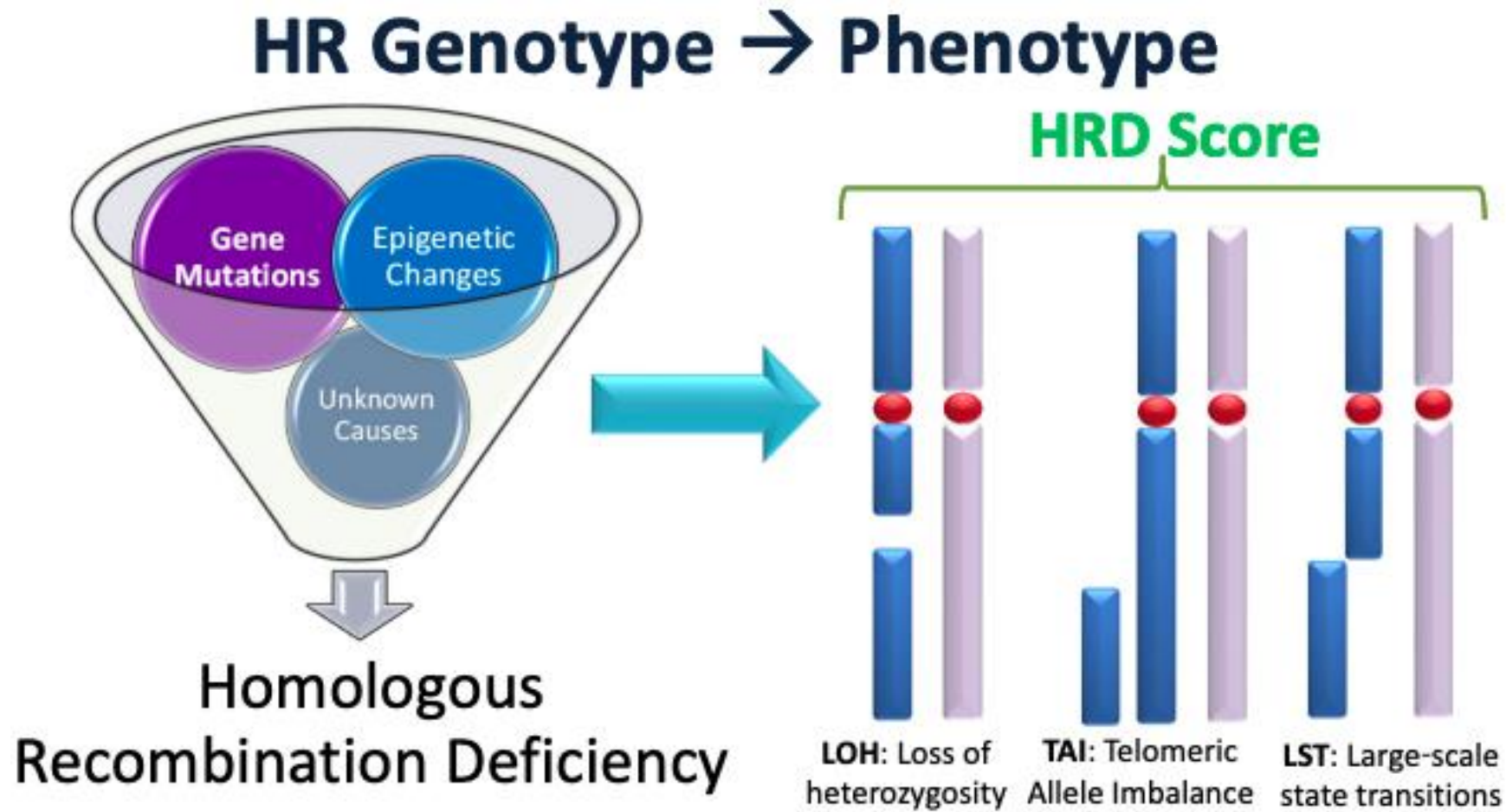
- Designed to resemble  $NAD^+$
- Competitively inhibit catalytic domain of PARP to prevent



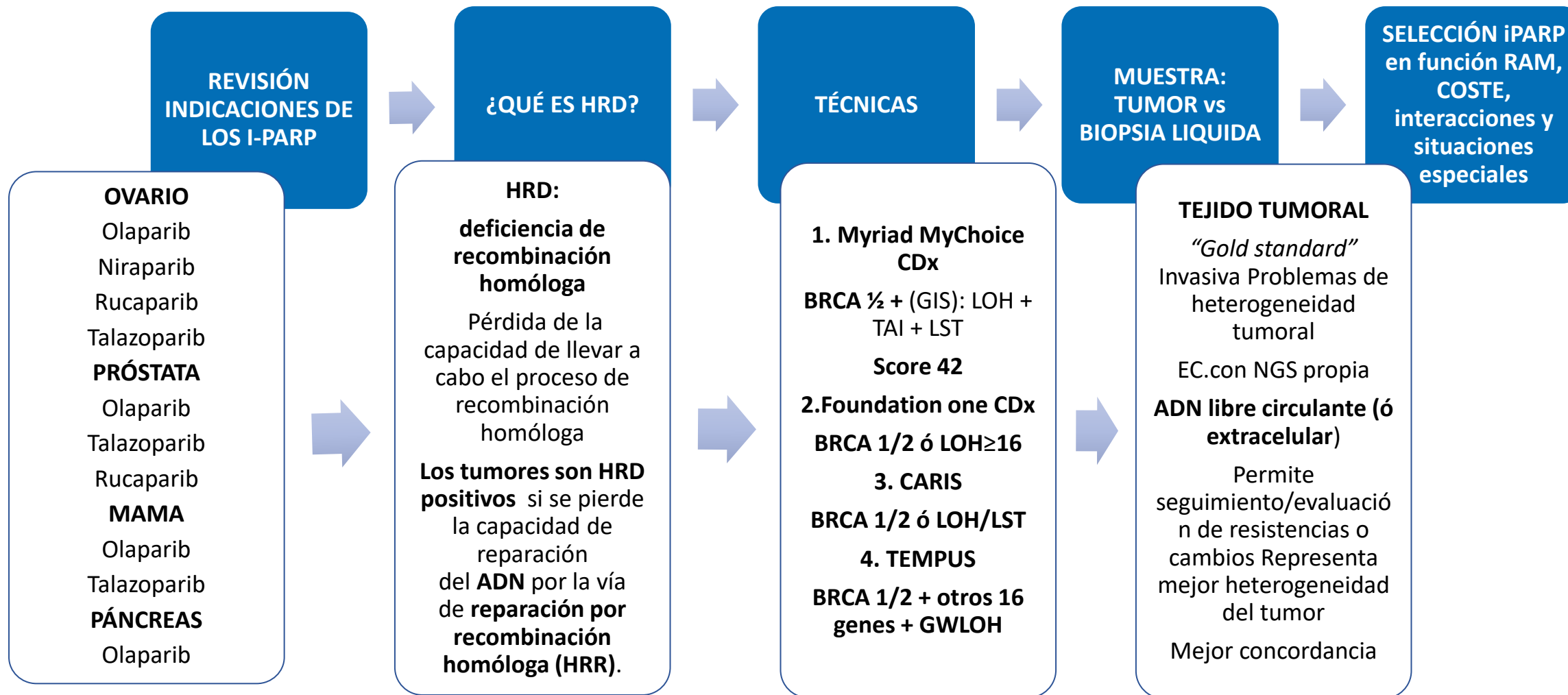
# 3. OPTIMIZACIÓN DE LOS RESULTADOS DE LOS INHIBIDORES PARP EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER: recombinación homóloga



### 3. OPTIMIZACIÓN DE LOS RESULTADOS DE LOS INHIBIDORES PARP EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER: recombinación homóloga



# 3. OPTIMIZACIÓN DE LOS RESULTADOS DE LOS INHIBIDORES PARP EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER: recombinación homóloga



# 3. OPTIMIZACIÓN DE LOS RESULTADOS DE LOS INHIBIDORES PARP EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER: recombinación homóloga

## Reminder to Consider Not Just the **GENE**, But Also the Specific **ALTERATION**

- LH is a 72-year old cancer patient
  - Initially diagnosed with prostate cancer after radiation
  - Disease was initially stable but began to increase after 18 months
  - He was started on enzalutamide and abiraterone
  - The patient had a germline BRCA2 mutation
- The patient had a germline BRCA2 mutation
- Final recommendation:
  - Either olaparib or talazoparib
  - Germline testing is recommended
  - Cannot be done in this case

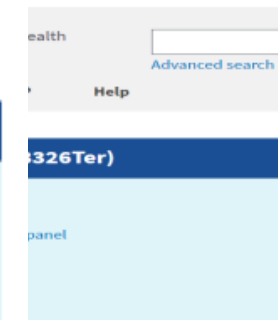
- Need to consider whether the gene + mutation is pathogenic:
  - BRCA2 is a known tumor suppressor gene that is pathogenic when inactivated: example **BRCA2 C1159\***

NM_000059.3(BRCA2):c.3477C>A (p.Cys1159Ter)	
Interpretation:	Pathogenic
Review status:	★★★★☆ reviewed by expert panel
Submissions:	4 (Most recent: Jan 29, 2019)
Last evaluated:	Sep 8, 2016
Accession:	VCV000096791.2

- However, some alterations can be **benign**: example **BRCA2 K3326\***

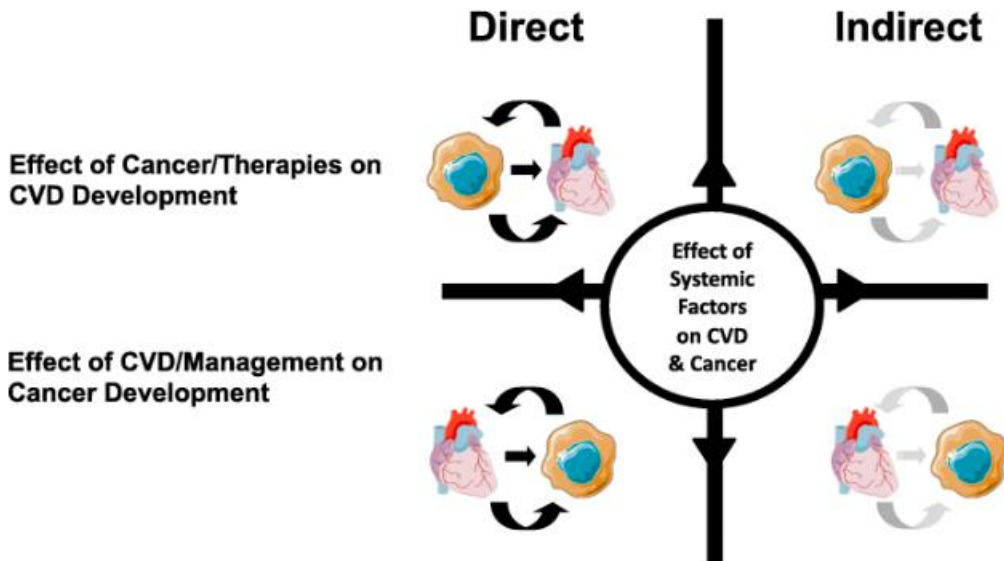
NM_000059.4(BRCA2):c.9976A>T (p.Lys3326Ter)	
Interpretation:	Benign
Review status:	★★★★☆ reviewed by expert panel
Submissions:	39 (Most recent: Jul 4, 2021)
Last evaluated:	Feb 16, 2016
Accession:	VCV000038266.25

**n #3:**  
 resistant prostate cancer  
**BRCA2 K3326\***



# 4. APROXIMACIÓN PRÁCTICA A LA TOXICIDAD CARDIOVASCULAR DE LOS TRATAMIENTOS ONCOLÓGICOS

## Link between Cancer and CVD



**Cardio-Oncology Syndrome (COS):** Neoplastic disorders and Cardiovascular disease whereby direct or indirect mechanisms associated with the one condition induces acute or chronic presence of the other

<b>COS Type I</b> (Direct)	Progressive development of cancer leads to CV disease	
<b>COS Type II</b> (Indirect)	Cancer associated treatments causing CV disease	
<b>COS Type III</b> (Direct)	Progressive scarring and remodeling of heart and kidney causing a pro-oncogenic environment	
<b>COS Type IV</b> (Indirect)	CV disease associated treatments and diagnostics causing a pro-oncogenic environment	
<b>COS Type V</b> (Secondary)	Systemic and genetic conditions causing both cancer and CV disease	



## REDUCCIÓN DE LA FEVI

### ¿QUIÉN?

Antraciclinas 1-25%

Anti-HER2 2-4%

Alquilantes 7-28%

ItkS variable

Inhibidores proteasoma 2-5%

Inmunomoduladores desconocido %

### TIPOS

DIRECTO

INDIRECTO

### FACTORES PREDISPON.

Edad  $\geq$  60 años, Raza negra,  
Enfermedad arterial coronaria (EAC),  
Hipertensión, Diabetes,  
Miocardiopatía, preexistente,  
Exposición previa a antraciclinas,  
Radiación torácica previa, Troponina  
elevada antes de la terapia

### MANEJO

## MIOCARDITIS

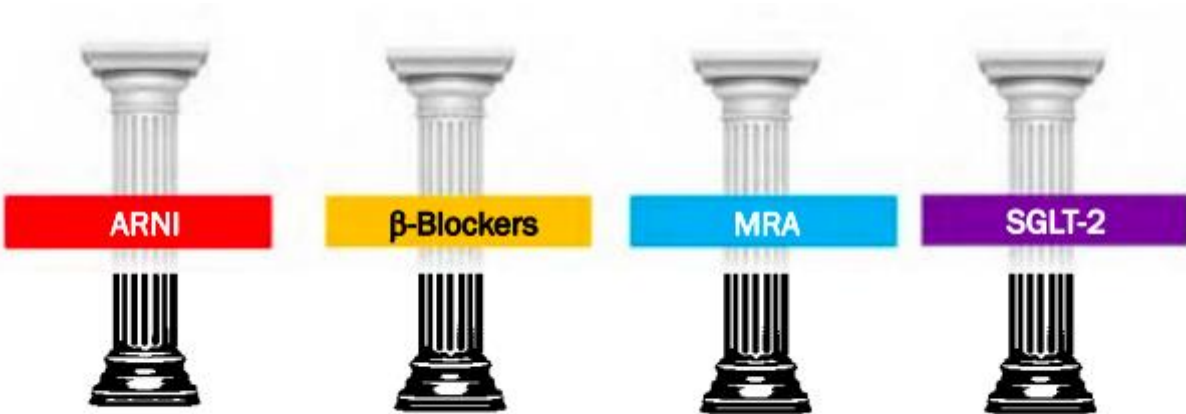
## ARRITMIA



# 4. APROXIMACIÓN PRÁCTICA A LA TOXICIDAD CARDIOVASCULAR DE LOS TRATAMIENTOS ONCOLÓGICOS

MANEJO FALLO CARDIACO CON REDUCCIÓN FEVI

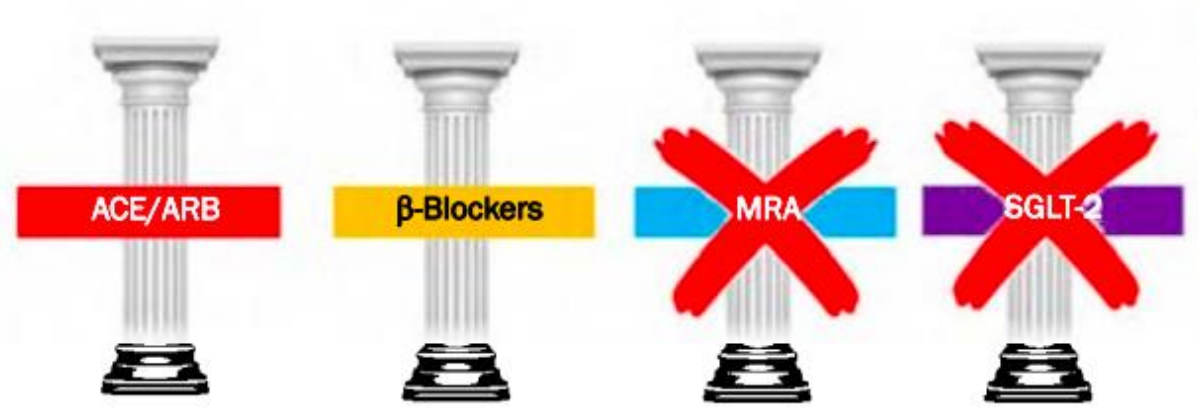
Clase 1A



ARNI: Inhibidores del receptor de angiotensina/neprilisin  
MRA: Antagonistas de los receptores de aldosterona  
ACE: IECAs  
ARB: ARA-II

PACIENTES ASINTOMÁTICOS CON TRATAMIENTO ONCOLÓGICO CON REDUCCIÓN FEVI < 50%

Clase 2A



MANEJO DISMINUCIÓN DE LA FEVI



## REDUCCIÓN DE LA FEV

### ¿QUIÉN?

Antraciclinas 1-25%

Anti-HER2 2-4%

Alquilantes 7-28%

ItkS variable

Inhibidores proteasoma 2-5%

Inmunomoduladores desconocido %

### TIPOS

DIRECTO

INDIRECTO

### FACTORES PREDISPON.

Edad  $\geq$  60 años, Raza negra,  
Enfermedad arterial coronaria (EAC),  
Hipertensión, Diabetes,  
Miocardiopatía, preexistente,  
Exposición previa a antraciclinas,  
Radiación torácica previa, Troponina  
elevada antes de la terapia

### MANEJO

## MIOCARDITIS

### ¿QUÉ?

Respuestas inflamatorias agudas o  
crónicas del corazón a  
desencadenantes ambientales o  
endógenos:

Virus, Bacterias, Hongos, Parásitos,  
Fármacos

Incidencia: 22 casos por 100.000  
personas

### ¿QUIÉN?

Itks como ponatinib\*

Inmunosupresores 1,14-1,33%

### DIAGNÓSTICO

-Aumento biomarcadores

Troponina, CK-MB, leucos.

-Imagen: ECO, RMN

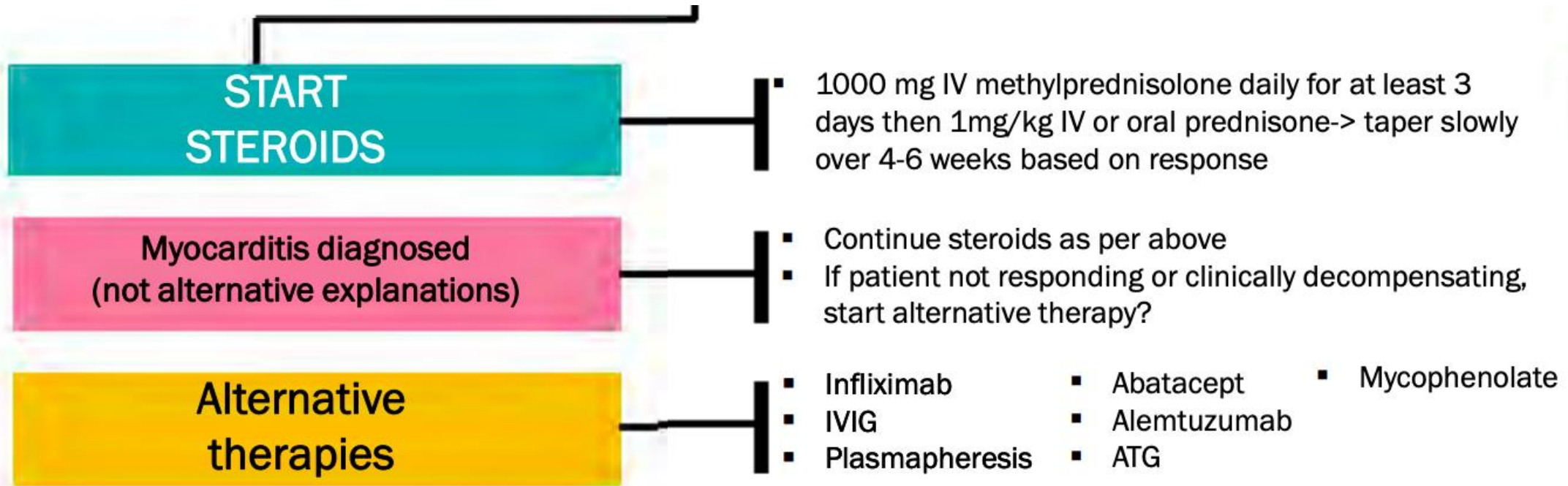
-Histología: biopsia

### MANEJO

## ARRITMIA



# 4. APROXIMACIÓN PRÁCTICA A LA TOXICIDAD CARDIOVASCULAR DE LOS TRATAMIENTOS ONCOLÓGICOS



**MANEJO MIOCARDITIS  
 POR INMUNOTERAPIA**



## REDUCCIÓN DE LA FEV

### ¿QUIÉN?

Antraciclinas 1-25%

Anti-HER2 2-4%

Alquilantes 7-28%

ItkS variable

Inhibidores proteasoma 2-5%

Inmunomoduladores desconocido %

### TIPOS

DIRECTO

INDIRECTO

### FACTORES PREDISPON.

Edad ≥ 60 años, Raza negra,  
 Enfermedad arterial coronaria (EAC),  
 Hipertensión, Diabetes,  
 Miocardiopatía, preexistente,  
 Exposición previa a antraciclinas,  
 Radiación torácica previa, Troponina  
 elevada antes de la terapia

### MANEJO

## MIOCARDITIS

### ¿QUÉ?

Respuestas inflamatorias agudas o  
 crónicas del corazón a  
 desencadenantes ambientales o  
 endógenos:

Virus, Bacterias, Hongos, Parásitos

Incidencia: 22 casos por 100.000  
 personas

### ¿QUIÉN?

Itks como ponatinib\*

Inmunocheckpoints 1,14-1,33%

### DIAGNÓSTICO

-Aumento biomarcadores

Troponina, CK-MB, leucos.

-Imagen: ECO, RMN

-Histología: biopsia

### MANEJO

## ARRITMIA

### MANEJO GENERAL DE LA FA

- 1: Lograr el control de la frecuencia de  
 forma aguda: Prevenir la inestabilidad  
 hemodinámica

- 2: Determinar la estrategia a largo  
 plazo: Control de la frecuencia frente a  
 control del ritmo. Prevención del ictus  
 tromboembólico

- 3: Determinar el riesgo de ictus  
 mediante CHA2DS2VASc. Puntuaciones ≥  
 1 (hombres) o ≥ 2 (mujeres) =  
 anticoagulación oral

### CONTROL DE LA FRECUENCIA

Metoprolol, Carvedilol, Diltiazem,  
 Verapamil, Digoxin

### CONTROL DEL RITMO

Amiodarona, Dronedrona, Dofetilide,  
 Sotalol, Flecainida, Propafenona

### ¿QUIÉN?

Inhibidores de BTK

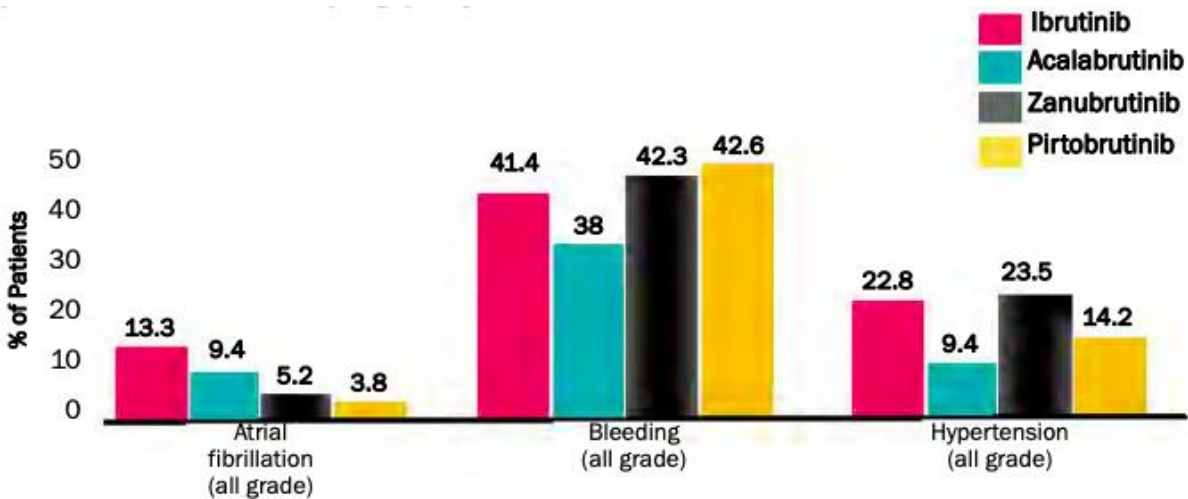
### MANEJO



# 4. APROXIMACIÓN PRÁCTICA A LA TOXICIDAD CARDIOVASCULAR DE LOS TRATAMIENTOS ONCOLÓGICOS

Kinase	Expression/Toxicity	Ibrutinib	Acalabrutinib	Zanubrutinib	Pirtobrutinib
<b>BTK</b>	Lymphocytes, <b>cardiac</b> , platelets	+++	++	+++	+++
<b>TEC</b>	Platelets, T-cell priming	++	-	+	-
<b>EGFR</b>	Rash, <b>cardiac</b> , diarrhea	++	-	+	-
<b>BMX</b>	<b>Cardiac</b>	+++	+	+++	-
<b>ERBB4</b>	<b>Cardiac</b>	++	+	++	-

+ = increased potency  
 - = minimal/no inhibition



**PACIENTE con Inhibidores BTK - consejos prácticos**

Si precisa anticoagulación: HBPM, ACOD (No Warfarina/acenocumarol)

Educar paciente > riesgo hematomas/hemorragias

**SI TROMBOPENIA:**

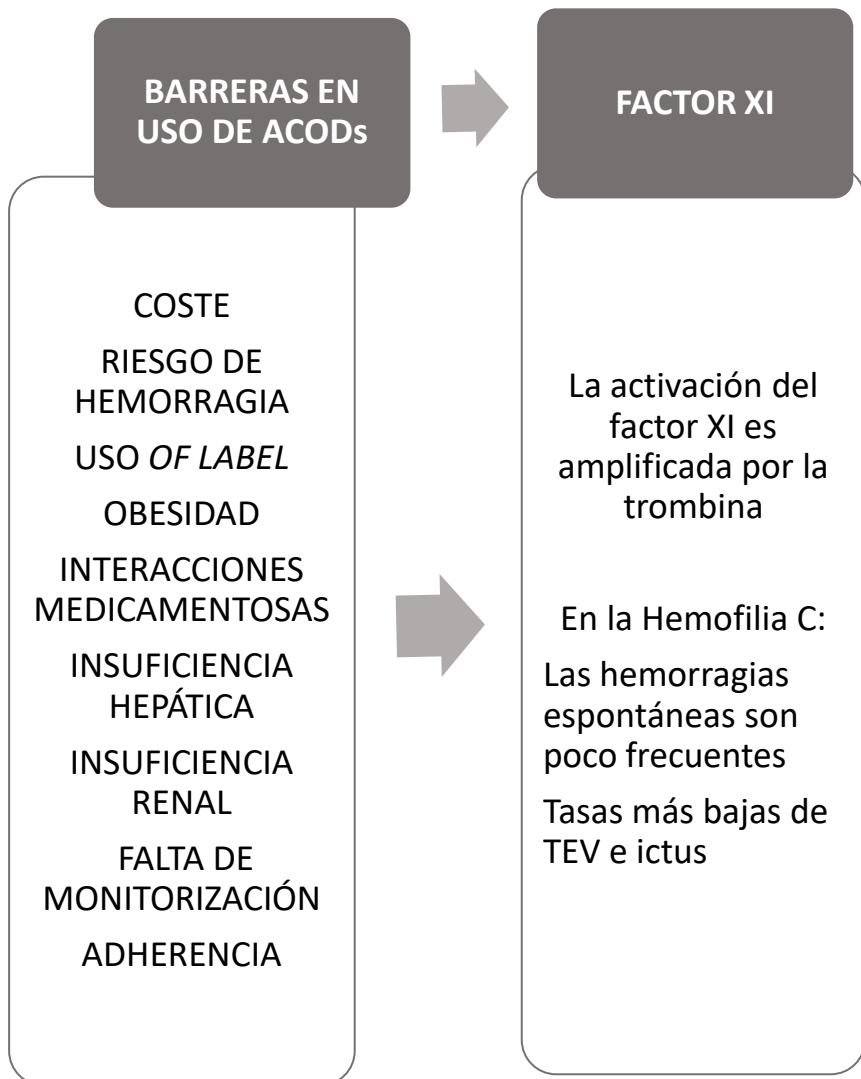
Suspender anticoagulación

No suspender BTKi, en general

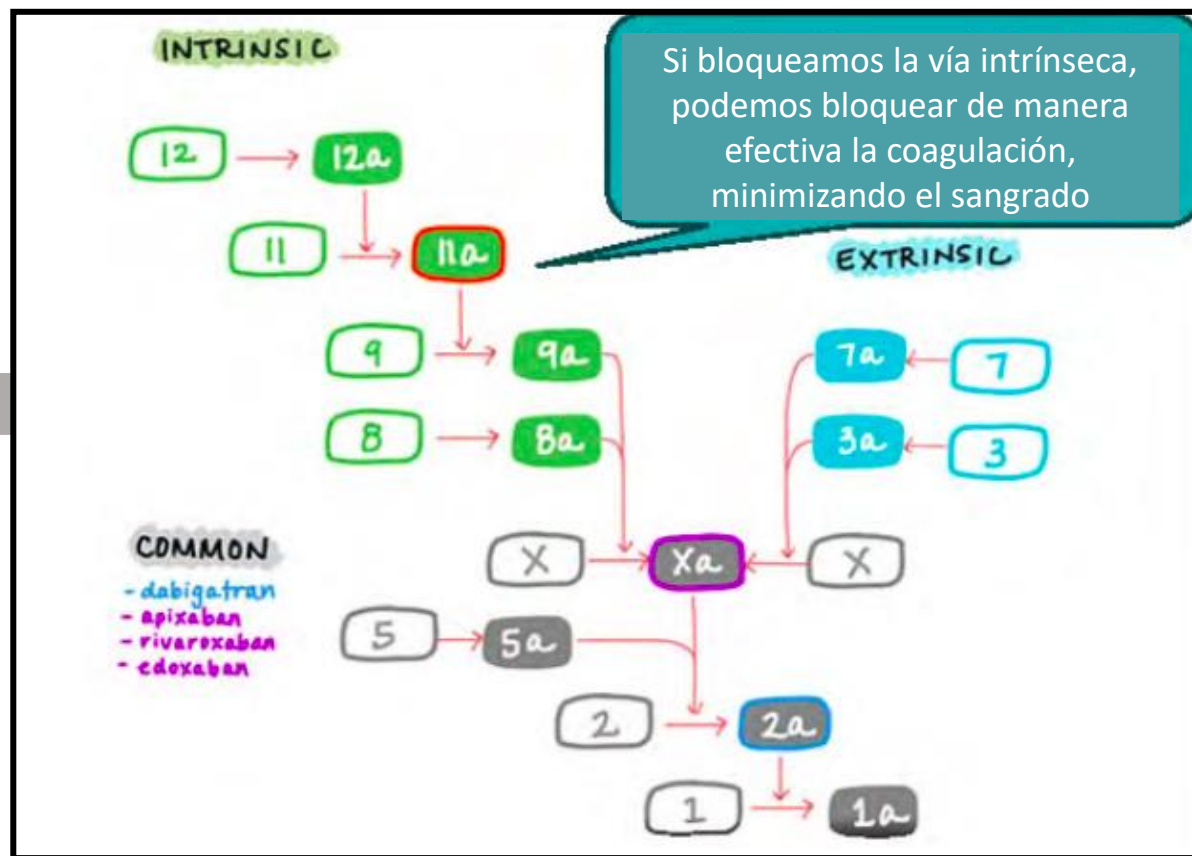
**MANEJO TOXICIDAD Inhibidores BTK**



# 5. NUEVA GENERACIÓN DE ANTICOAGULACIÓN: Adiós Gen-Xa, hola Gen-XIa?



PIPELINE



# 5. NUEVA GENERACIÓN DE ANTICOAGULACIÓN: Adiós Gen-Xa, hola Gen-XIa?

## Factor XI/XIa Inhibitors in the Pipeline

Class & MOA	Drug	Route	Dosing frequency	Half-life	Elimination & interactions	Studied in
Small molecule	Asundexian	PO	Daily or BID	14-21 hours	Limited renal	P2: AF, stroke, AMI
Bind & inhibit FXIa	Milvexian	PO	Daily	11-18 hours	Hepatic, limited renal; CYP3A4	P2: TKA P3: Stroke & TIA*
Antibody Bind & inhibit FXI and/or FXIa	Abelacimab	IV or SC	TKA: IV once AF: SC 2x/mo	20-30 days	Non-renal	P2: TKA, AF P3: Cancer*
	Osocimab	IV	TKA: BID	30-44 days	Non-renal	P2: TKA, ESRD*
	Xisomab	IV	Once	0.5-5 days	Non-renal	P2: ESRD, cancer*
ASO Degradation of FXI mRNA	IONIS-FXIRx	SC	~1-2x/ week	~14 days	Limited renal	P2: TKA, ESRD

## Phase 2 and 3 trials

	Phase 2	Phase 3
AF	Abelacimab	Asundexian, abelacimab
Ischemic stroke	Milvexian	Asundexian, milvexian
AMI	Asundexian	
Cancer-related VTE	Xisomab	Abelacimab
ESRD	Xisomab, osocimab, fesomersen, IONIS-FXIRx, MK-2060	
TKA	Asundexian, abelacimab, milvexian, osociman, IONIS-FXIRx, SHR285	

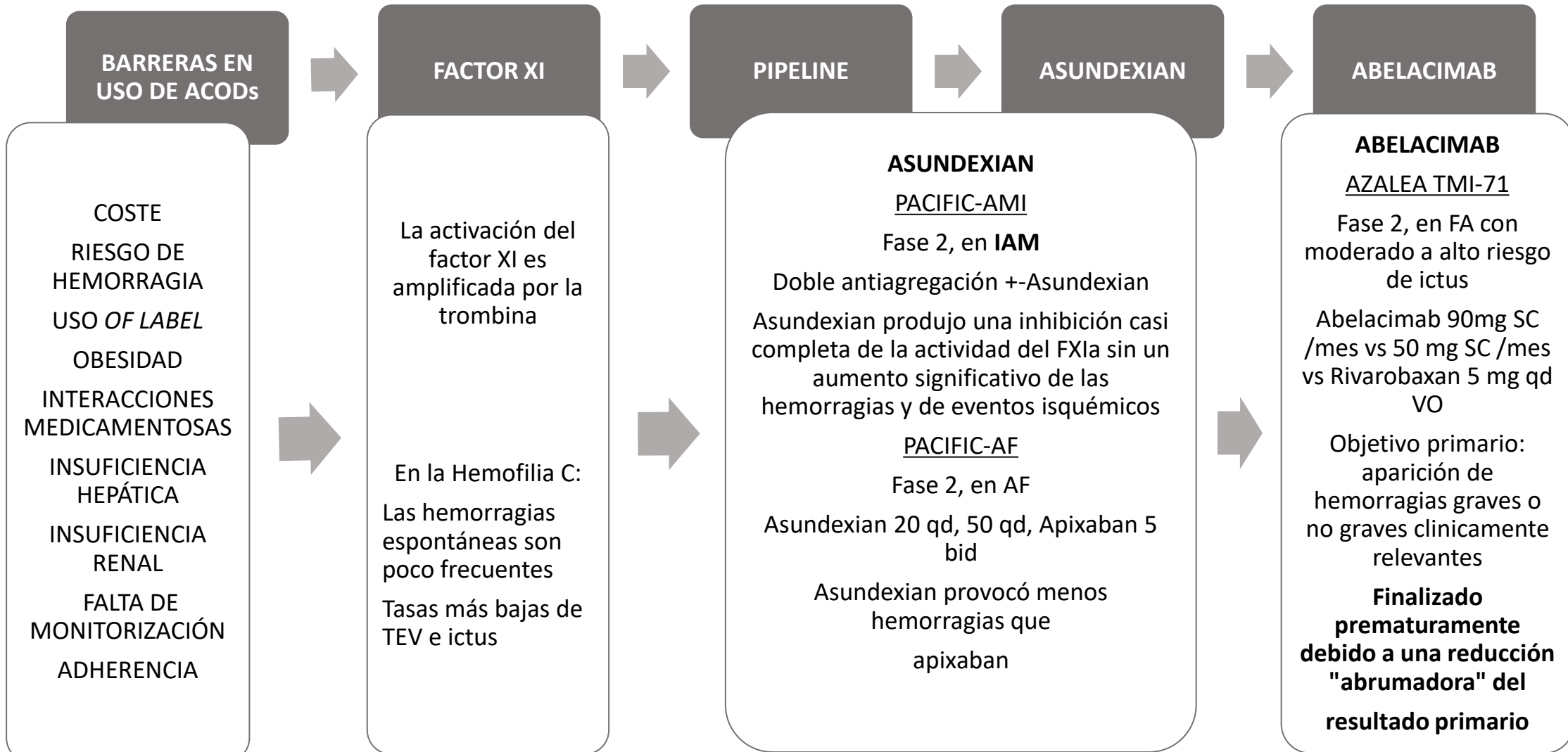
AMI Acute myocardial infarction

ESRD End stage renal disease

TKA Total knee arthroplasty



# 5. NUEVA GENERACIÓN DE ANTICOAGULACIÓN: Adiós Gen-Xa, hola Gen-XIa?



# 5. NUEVA GENERACIÓN DE ANTICOAGULACIÓN: Adiós Gen-Xa, hola Gen-XIa?

Top Story

## Bayer's asundexian fails key atrial fibrillation study

Matthew Dennis

PUBLISHED: NOVEMBER 20, 2023

Ref: Nasdaq, Bloomberg, Financial Times, Morningstar, Bayer



Bayer suffered a major setback in its development efforts for asundexian after the oral factor XIa (FXIa) inhibitor failed to work as well as Pfizer and Bristol Myers Squibb's direct oral anticoagulant Eliquis (apixaban) in patients with atrial fibrillation (AF). The company's shares plunged nearly as much as 20% on Monday with Barclays analysts calling the failure "a total surprise."

Dosing in the Phase III OCEANIC-AF study [kicked off](#) earlier this year, with the trial designed to assess prevention of stroke and systemic embolism in around 18,000 patients with AF at risk for stroke. Subjects were randomised to receive once-daily asundexian or Eliquis.

### Key indication for key pipeline drug

Bayer said that an independent data monitoring committee (IDMC) recommended stopping the study early due to the "inferior efficacy" of asundexian. Morgan Stanley analysts said the news was "a meaningful negative as asundexian was Bayer's key pipeline drug, and the trial was for [its] main indication." The analysts indicated that the AF indication represents around €4 billion (\$4.4 billion) of its €5.5 billion (\$6



Post



**Jorge Pedreira**  
 @pedreiramicina



Primer varapalo para la nueva hornada de anticoagulantes orales. Ensayo OCEANIC-AF de asundexian (iFXIa) vs apixaban detenido por falta de eficacia. Una n aproximada de 27.000 pacientes.

El ensayo fase 2 fue positivo. Fundamental exigir siempre ensayos fase 3 de calidad.



**C. Michael Gibson MD** ✓ @CMich... · 20/11/23

BREAKING

OCEANIC-AF study stopped early due to lack of efficacy

...

9:55 · 20/11/23 De Earth · 2,1k visualizaciones

5 Reposts 6 Me gusta



# 6. ACTUALIZACIONES EN FARMACOGENÉTICA CARDIOVASCULAR

## GENERALIDADES

### ADN->ARN->PROTEÍNA

#### Metabolizadores

Ultrarápidos: >125%

Rápidos: 100-125%

Normales: 75-100%

Intermedios: 25-75%

Pobres: 0-25%

#### Otras funciones; transporte

Gana función: 100-125%

Normal: 75-100%

Función reducida: 25-75%

Función pobre: 0-25%

## ESTATINAS

Fármacos muy prescritos.

Abandono por miedo a  
**RAMs.**

**SAMs = mialgia,  
miopatía y rabdomiolisis**

**Dosis dependiente**

**Otros factores**

**Guías CPIC 2022,  
recomendaciones para  
todas. En base a:**

**SLC01B1 - TODAS**

**CYP2C9 - FLUVASTATINA**

**ABCG2-ROSUVASTATINA**

## BETABLOQUEANTES

## CLOPIDOGREL



# 6. ACTUALIZACIONES EN FARMACOGENÉTICA CARDIOVASCULAR

## Statin Lipophilicity

### Lipophilic

↑ extrahepatic tissue penetration  
↑ potential for adverse effects

Higher risk of SAMS with SLC01B1 decreased / poor function



### Hydrophilic

↑ hepato-selectivity

Lower risk of SAMS with SLC01B1 decreased / poor function



# 6. ACTUALIZACIONES EN FARMACOGENÉTICA CARDIOVASCULAR

## SLC01B1 Dosing Recommendations

+If greater dose needed for desired efficacy, consider combination therapy (i.e., statin plus non-statin guideline directed medical therapy) or a different statin

All Statins	
SLC01B1 Normal Function (or increased function)	Prescribe desired starting dose and adjust doses based on disease-specific guidelines

Pravastatin	
SLC01B1 Decreased Function	Prescribe desired starting dose* (Increased risk for myopathy with doses >40 mg per day)
SLC01B1 Poor Function	Starting dose: ≤40mg*+ (Increased risk for myopathy with doses >40 mg per day)

Lovastatin	
SLC01B1 Decreased Function	Prescribe an alternative statin depending on desired potency.^*
SLC01B1 Poor Function	

Pitavastatin	
SLC01B1 Decreased Function	≤2mg*
SLC01B1 Poor Function	≤1mg*

Fluvastatin	
SLC01B1 Decreased Function	Prescribe desired starting dose*
SLC01B1 Poor Function	Starting dose: ≤40mg*+. (Increased risk for myopathy with doses >40 mg per day)

Simvastatin	
SLC01B1 Decreased Function	Prescribe an alternative statin depending on desired potency.^*
SLC01B1 Poor Function	

Atorvastatin	
SLC01B1 Decreased Function	Starting dose: ≤40mg*+
SLC01B1 Poor Function	Starting dose: ≤20mg*+

Rosuvastatin	
SLC01B1 Decreased Function	Prescribe desired starting dose*+ (Increased risk for myopathy with doses >20 mg per day)
SLC01B1 Poor Function	≤20mg*+

RECOMENDACIONES DOSIS **ESTATINAS** BASADAS EN LA ACTIVIDAD DE SLC01B1



# 6. ACTUALIZACIONES EN FARMACOGENÉTICA CARDIOVASCULAR

		ABCG2 Function		
		Normal	Decreased	Poor
SLCO1B1 Function	Increased	Normal dosing and adjust based on disease- and population-specific guidelines	Normal dosing and adjust based on disease- and population-specific guidelines	≤20 mg start dosing and adjust based on disease- and population-specific guidelines. If >20 mg needed, consider adding non-statin option (ezetimibe)
	Normal	Normal dosing and adjust based on disease- and population-specific guidelines	Normal dosing and adjust based on disease- and population-specific guidelines	≤20 mg start dosing and adjust based on disease- and population-specific guidelines. If >20 mg needed, consider adding non-statin option (ezetimibe)
	(possible) Decreased	Normal dosing and adjust based on disease- and population-specific guidelines. Increased risk for myopathy especially at >20 mg	Normal dosing and adjust based on disease- and population-specific guidelines. Increased risk for myopathy especially at >20 mg	≤10 mg start dosing and adjust based on disease- and population-specific guidelines. If >10 mg needed, consider adding non-statin option (ezetimibe)
	Poor	≤20 mg start dosing and adjust based on disease- and population-specific guidelines. If >20 mg needed, consider adding non-statin option (ezetimibe)	≤20 mg start dosing and adjust based on disease- and population-specific guidelines. If >20 mg needed, consider adding non-statin option (ezetimibe)	≤10 mg start dosing and adjust based on disease- and population-specific guidelines. If >10 mg needed, consider adding non-statin option (ezetimibe)

RECOMENDACIONES  
 DOSIS  
**ROSUVASTATINA**  
 BASADAS EN LA  
 ACTIVIDAD DE SLCO1B1  
 y de ABCG2



## 6. ACTUALIZACIONES EN FARMACOGENÉTICA CARDIOVASCULAR

### Fluvastatin: CYP2C9 and SLC01B1

Phenotype	CYP2C9 Normal Metabolizer	CYP2C9 <b>Intermediate</b> Metabolizer	CYP2C9 <b>Poor</b> Metabolizer
SLC01B1 normal/ increased function	Prescribe desired starting dose+	Prescribe <b>≤40mg per day</b> as a starting dose+ If dose >40mg needed for desired efficacy, consider an alternative statin or combination therapy	Prescribe <b>≤20mg per day</b> as a starting dose+ If dose >20mg needed for desired efficacy, consider an alternative statin or combination therapy
SLC01B1 <b>decreased</b> function	Prescribe desired starting dose+ possible increased risk for myopathy especially for doses >40mg per day.	Prescribe <b>≤20mg per day</b> as a starting dose+ If dose >20mg needed for desired efficacy, consider an alternative statin or combination therapy	Prescribe an <b>alternative statin</b> depending on the desired potency
SLC01B1 <b>poor</b> function	Prescribe <b>≤40mg per day</b> starting dose+ If patient is tolerating 40mg/day but needs higher potency, higher dose (>40mg) or use an alternative statin or combination therapy	Prescribe an <b>alternative statin</b> depending on the desired potency	Prescribe an <b>alternative statin</b> depending on the desired potency

RECOMENDACIONES  
 DOSIS  
**FLUVASTATINA**  
 BASADAS EN LA  
 ACTIVIDAD DE SLC01B1  
 y CYP2C9



# 6. ACTUALIZACIONES EN FARMACOGENÉTICA CARDIOVASCULAR

## GENERALIDADES

### ADN->ARN->PROTEÍNA

#### Metabolizadores

Ultrarápidos: >125%

Rápidos: 100-125%

Normales: 75-100%

Intermedios: 25-75%

Pobres: 0-25%

Otras funciones;  
transporte

Gana función: 100-125%

Normal: 75-100%

Función reducida: 25-75%

Función pobre: 0-25%

## ESTATINAS

Fármacos muy prescritos.

Abandono por miedo a  
**RAMs.**

**SAMs = mialgia,**  
**miopatía y rabdomiolisis**

**Dosis dependiente**

**Otros factores**

**Guías CPIC 2022,**  
**recomendaciones para**  
**todas. En base a:**

**SLC01B1 - TODAS**

**CYP2C9 - FLUVASTATINA**

**ABCG2 - ROSUVASTATINA**

## BETABLOQUEANTES

**Fármacos muy prescritos**  
(6/200)

La respuesta tiene una  
variación interindividual  
muy grande

Efectos adverso:  
bradicardia, fatiga,  
hipotensión.

**VARIACIONES GENÉTICAS**

1. FARMCOCINÉTICA

**CYP2D6:** acebutolol,  
betaxolol, bisoprolol,  
metoprolol, nevigolol,  
propranolol

2. FARMACODINÁMICA

Gen **ADRB1:** S49G,  
R389G

3. SCORE POLIGÉNICO  
(44 genes)



# 6. ACTUALIZACIONES EN FARMACOGENÉTICA CARDIOVASCULAR

- Current clinical practice guidelines & recommendations for beta-blockers and *CYP2D6* genetic variation

## CPIC

Beta-blocker guideline expected by end of 2023/early 2024!

[cpicpgx.org](http://cpicpgx.org)

## FDA

Higher systemic concentrations in *CYP2D6* poor metabolizers treated with metoprolol, nebivolol, or propranolol.

Potential increased risk of adverse effects (dizziness) in *CYP2D6* poor metabolizers treated with carvedilol.

<https://www.fda.gov/medical-devices/precision-medicine/table-pharmacogenetic-associations>

## AHA

Not in any guidelines. Scientific statements briefly mention FDA recommendations.

<https://professional.heart.org/en/guidelines-and-statements/guidelines-and-statements-search>

RECOMENDACIONES DOSIS **beta-BLOQ** BASADAS EN LA ACTIVIDAD *CYP2D6*

Shugg T, Pasternak AL, London B, Luzum JA. Prevalence and types of inconsistencies in clinical pharmacogenetic recommendations among major U.S. sources. *NPJ Genom Med.* 2020;5:48. PMID: 33145028



# 6. ACTUALIZACIONES EN FARMACOGENÉTICA CARDIOVASCULAR

## GENERALIDADES

### ADN->ARN->PROTEÍNA

#### Metabolizadores

Ultrarápidos: >125%  
 Rápidos: 100-125%  
 Normales: 75-100%  
 Intermedios: 25-75%  
 Pobres: 0-25%

Otras funciones;  
transporte

Gana función: 100-125%  
 Normal: 75-100%  
 Función reducida: 25-75%  
 Función pobre: 0-25%

## ESTATINAS

Fármacos muy prescritos.

Abandono por miedo a  
**RAMs.**

**SAMs = mialgia,  
 miopatía y rabdomiolisis**

**Dosis dependiente**

**Otros factores**

**Guías CPIC 2022,  
 recomendaciones para  
 todas. En base a:**

**SLC01B1 - TODAS**

**CYP2C9 - FLUVASTATINA**

**ABCG2 - ROSUVASTATINA**

## BETABLOQUEANTES

**Fármacos muy prescritos**  
 (6/200)

La respuesta tiene una  
 variación interindividual  
 muy grande

Efectos adverso:  
 bradicardia, fatiga,  
 hipotensión.

**VARIACIONES GENÉTICAS**

1. FARMCOKINÉTICA

**CYP2D6:** acebutolol,  
 betaxolol, bisoprolol,  
 metoprolol, nevigolol,  
 propranolol

2. FARMACODINÁMICA

Gen **ADRB1:** S49G,  
 R389G

3. SCORE POLIGÉNICO  
 (44 genes)

## CLOPIDOGREL

Prófarmaco

Se activa a través del  
**CYP2C19**

Los metabolizadores  
 pobres o intermedios,  
 tienen mayor riesgo de  
 (muerte CV, IM, ictus)

Existen alternativas al  
 clopidogrel, pero el  
 coste o las  
 contraindicaciones  
 pueden prohibir su uso  
 alternativo.

En los MI con CYP2C19  
 se pueden considerar  
 dosis más altas de  
 clopidogrel  
 (preferiblemente 225  
 mg al día).



## 6. ACTUALIZACIONES EN FARMACOGENÉTICA CARDIOVASCULAR

### Table of Pharmacogenetic Associations



Pharmacogenetic tests, along with other information about patients and their disease or condition, can play an important role in drug therapy. When a health care provider is considering prescribing a drug, knowledge of a patient's genotype may be used to aid in determining a therapeutic strategy, determining an appropriate dosage, or assessing the likelihood of benefit or toxicity.

#### On this page:

- [About the Table](#)
- [Section 1: Pharmacogenetic Associations for which the Data Support Therapeutic Management Recommendations](#)
- [Section 2: Pharmacogenetic Associations for which the Data Indicate a Potential Impact on Safety or Response](#)
- [Section 3: Pharmacogenetic Associations for which the Data Demonstrate a Potential Impact on Pharmacokinetic Properties Only](#)
- [Updates to the Table](#)
- [Additional Resources](#)



# 7. TRATAMIENTO PERIOPERATORIO DE LA ANTICOAGULACIÓN

## VALORACIÓN

### ENFOQUE GRADUAL:

#### 1. VALORAR RIESGO DE SANGRADO

(para saber si la anticoagulación debe ser interrumpida)

#### 2. VALORAR EL RIESGO TROMBÓTICO

(para determinar si la terapia puente es necesaria)

#### 3. APLICAR LA FARMACOCINÉTICA

(para una adecuada interrupción y re-introducción)

#### Vidas medias:

Warfarina: 40 h

Acenocumarol: 8-11 h

Dabigatran: 13-17 h

Rivaroxaban: 5-9 h

Apixaban: 9-14 h

Edoxaban: 9-11 h

PLAN ANTE UN PROCEDIMIENTO INVASIVO

INTERVENCIÓN URGENTE



# 7. TRATAMIENTO PERIOPERATORIO DE LA ANTICOAGULACIÓN

## Surgical/Procedural Bleeding Risk Stratification\*

<b>High</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Extensive tissue injury or duration &gt; 45 minutes</li> <li>• Cancer surgery</li> <li>• Major orthopedic surgery</li> <li>• Highly vascularized organs/areas (e.g., GI/GU tract)</li> <li>• Spinal/epidural anesthesia</li> <li>• Cardiac, intracranial, or spinal surgery</li> <li>• Colonic polypectomy</li> </ul>	<b>4-5 drug half-life interruption</b>
<b>Low/moderate</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Arthroscopy</li> <li>• Foot/hand surgery</li> <li>• Coronary angiography (radial approach)</li> <li>• GI endoscopy, colonoscopy, bronchoscopy +/- biopsy</li> <li>• Laparoscopic cholecystectomy</li> <li>• Abdominal hernia repair</li> </ul>	<b>2-3 drug half-life interruption</b>
<b>Minimal</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Minor dermatologic, cataract, dental procedures</li> <li>• Pacemaker or cardioverter-defibrillator device implantation</li> </ul>	<b>No interruption needed</b>



# 7. TRATAMIENTO PERIOPERATORIO DE LA ANTICOAGULACIÓN

## Assessing Thromboembolic Risk

Risk	Mechanical Heart Valve	Atrial Fibrillation	VTE	
<b>High</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mitral valve with major stroke risk factors<sup>a</sup></li> <li>Caged ball, tilting disk valve in any position</li> <li>Stroke/TIA in prior 3 months</li> <li>Other high-risk stroke situations</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc ≥ 7 (or CHADS<sub>2</sub> 5-6)</li> <li>Stroke/TIA in prior 3 months</li> <li>Rheumatic valvular heart disease</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Recent (within 3 and especially &lt;1 months) VTE</li> <li>Severe thrombophilia<sup>b</sup></li> <li>Antiphospholipid antibodies</li> <li>Active cancer associated with high VTE risk<sup>c</sup></li> </ul>	<b>Suggest bridging</b>
<b>Mod.</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mitral valve <u>without</u> major stroke risk factors<sup>a</sup></li> <li>Bileaflet aortic valve <u>with</u> major stroke risk factors<sup>a</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc 5-6 (or CHADS<sub>2</sub> 3-4)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>VTE within 3-12 months</li> <li>Recurrent VTE</li> <li>Non-severe thrombophilia<sup>d</sup></li> <li>Active or recent cancer</li> </ul>	<b>Suggest no bridging</b>
<b>Low</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bileaflet AVR <u>without</u> major stroke risk factors<sup>a</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc 1-4 (or CHADS<sub>2</sub> 0-2) <u>AND</u> no prior stroke/TIA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>VTE &gt;12 months ago</li> </ul>	<b>Suggest no bridging</b>



# 7. TRATAMIENTO PERIOPERATORIO DE LA ANTICOAGULACIÓN

## VALORACIÓN

### ENFOQUE GRADUAL:

#### 1. VALORAR RIESGO DE SANGRADO

(para saber si la anticoagulación debe ser interrumpida)

#### 2. VALORAR EL RIESGO TROMBÓTICO

(para determinar si la terapia puente es necesaria)

#### 3. APLICAR LA FARMACOCINÉTICA

(para una adecuada interrupción y re-introducción)

#### Vidas medias:

**Warfarina:** 40 h  
**Acenocumarol:** 8-11 h  
**Dabigatran:** 13-17 h  
**Rivaroxaban:** 5-9 h  
**Apixaban:** 9-14 h  
**Edoxaban:** 9-11 h

## PLAN ANTE UN PROCEDIMIENTO INVASIVO

### ¿Procedimiento y cuándo?

#### Evaluación de las necesidades de anticoagulación

- Indicaciones
- Riesgo de trombosis frente a cambios en los riesgos de hemorragia
- Cambio en los objetivos de anticoagulación
- Regreso al quirófano

#### Plan anticipado de tratamiento

- Catéter epidural (inserción y extracción)
- Anticoagulante alternativo al utilizado habitualmente (¿puente?)
- Valores de laboratorio antes del procedimiento
- Reanudación de la anticoagulación tras la intervención

MONITORIZACIÓN CONTINUA

SER CAPACES DE ADAPTARSE

## INTERVENCIÓN URGENTE

- ¿Cuál es el procedimiento y cuándo? --- Qué se ha ordenado
- ¿Dónde se encuentra actualmente el paciente?
- Evaluación de las necesidades de anticoagulación
  - Indicación
- Riesgo de trombosis frente a cambios en los riesgos de hemorragia
- Cambio en los objetivos de anticoagulación
  - Regreso al quirófano
  - Plan anticipado de tratamiento
  - Catéter epidural
- Anticoagulante alternativo al utilizado habitualmente
- Valores de laboratorio previos al procedimiento

**COMUNICACIÓN al equipo quirúrgico**



## 7. TRATAMIENTO PERIOPERATORIO DE LA ANTICOAGULACIÓN



### Consideraciones intraoperatorias

- Los objetivos intraoperatorios pueden ser diferentes
- Depende del tipo de cirugía
- Necesidad de inversión postoperatoria ( con protamina)
- Cirugía cardio-torácica
  - Circuito activado o desactivado
  - Circuito de cebado
  - Hemofiltración
- Calcio para revertir citrato en hemoderivados
- ¿Necesidad de agentes alternativos?
- Hipotermia - cierra la cascada de coagulación y reduce la eliminación de fármacos

### Necesidad de abordar

- Los farmacéuticos han intervenido o participado en discusiones sobre planes operativos
- ¿Existen alergias / HIT que obliguen a considerar anticoagulantes alternativos?

**¿Hay efectos anticoagulantes residuales que deban tenerse en cuenta?**

- ¿Es necesario revertirlos?

**Uso de anticoagulantes como parte del procedimiento**

- Bypass cardiopulmonar
- Lavado de injertos
- Irrigaciones

**Transfusiones / procoagulantes  
 Complicaciones**



# 8. CAR-T; síndrome de liberación de citoquinas (CRS), neurotoxicidad asociada a células inmunoefectoras (ICANS)

**CAR-T JOURNEY**

**CAR-T DISPONIBLES**

	Tisagenlecleucel (tisa-cel)	Lisocabtagene maraleucel (liso-cel)	Axicabtagene ciloleucel (axi-cel)	Brexucabtagene autoleucel (brexu-cel)	Idecabtagene vicleucel (ide-cel)	Ciltacabtagene autoleucel (cilta-cel)
	<b>Kymriah®</b>	<b>Breyanzi®</b>	<b>Yescarta®</b>	<b>Tecartus®</b>	<b>Abecma®</b>	<b>Carvykti®</b>
Markers	CD19 4-1BB	CD19 4-1BB	CD19 CD28	CD19 CD28	BCMA 4-1BB	BCMA 4-1BB
Indication	-B-cell ALL (≤25 year) refractory or 2+ relapse  -R/R DLBCL 2+ prior lines  -R/R Follicular Lymphoma 2+ prior lines	-B-cell NHL (R/R within 12 months 1 <sup>st</sup> line, relapsed and not eligible HSCT, or R/R 2+ prior lines)	-B-cell NHL relapse 1 <sup>st</sup> line or relapse within 12 months, or R/R 2+ prior lines  -R/R Follicular lymphoma 2+ prior lines	-R/R B-cell ALL  -R/R Mantle cell lymphoma	-R/R multiple myeloma	-R/R multiple myeloma

ALL = Acute lymphoblastic leukemia; R/R = Relapsed and/or refractory; DLBCL = Diffuse Large B-cell Lymphoma; NHL = Non-Hodgkin Lymphoma; HSCT = Hematopoietic stem cell transplant



# 8. CAR-T; síndrome de liberación de citoquinas (CRS), neurotoxicidad asociada a células inmunoefectoras (ICANS)

## CRS ó SLC

### FACTORES DE RIESGO

- Carga de enfermedad elevada
- Producto CAR-T: Co-estimulación CD28
- Enfermedad subyacente: LLA > FL
- Puntuación EASIX modificada (marcador de lesión endotelial): ↑LDH, ↓ plaquetas, ↑CRP (sustituye a la creatinina en la ecuación modificada)
- Marcadores inflamatorios elevados al inicio del estudio: Ferritina, PCR
- Mal Estado funcional, edad

### GRADOS

#### FIBRE / HIPOTENSIÓN/HIPOXIA

Grado 2	Grado 3	Grado 4
≥ 38°C	≥ 38°C	≥ 38°C
Sí. No requiere vasopresores	Sí. Requiere vasopresor con o sin vasopresina	Sí. Requiere múltiples vasopresores (excluyendo vasopresina)
Requiere cánula nasal de bajo flujo	Requiere cánula nasal con alto flujo, mascarilla reservorio, o máscara venturi con fracción inspiratoria de oxígeno elevada	Requiere presión positiva (ej: CPAP, BIPAP, intubación o ventilación mecánica)

Diagnóstico por parámetros clínicos. Ferritina, CRP, IL-6, citoquinas: SOPORTE

### TRATAMIENTO -1ª línea TOCILIZUMAB

<30kg=12mg/kg; >30kg=8mg/kg  
 Dosis máxima 800mg cada 8 h  
 Máximo 4 administraciones  
 Warning: infecciones graves

### -ESTEROIDES

Controversia, ver fichas de cada producto

-SILTUXIMAB / ANAKINRA



# 8. CAR-T; síndrome de liberación de citoquinas (CRS), neurotoxicidad asociada a células inmunoefectoras (ICANS)

## CRS ó SLC

	Tisa-cel <b>Kymriah®</b> 4-1BB	Liso-cel <b>Breyanzi®</b> 4-1BB	Brexu-cel <b>Tecartus®</b> CD28	Axi-cel <b>Yescarta®</b> CD28	Ide-cel <b>Abecma®</b> 4-1BB	Cilta-cel <b>Carvykti®</b> 4-1BB
Grade 1	Persistent (>72h): toci	Early onset (<72h): consider toci + dex.	If no improvement in 24h: toci	If no improvement in 24h: toci + dex if persistent (>72h)	Early onset (<72h): consider toci + dex 10 mg IV every 24h	Early onset (<72h): toci
Grade 2	Toci + dex if no improvement in 24h	Toci + dex if early onset	Toci + dex 10 mg IV every 6h if no improvement in 24h	Toci + dex	Toci Consider: dex 10 mg IV every 12-14h	Toci Consider: dex 10 mg IV every 12-24h
Grade 3	Toci + dex	Toci + dex 10 mg IV every 12h	Toci + dex 10 mg IV every 6h	Toci + dex 10 mg IV every 8h	Toci + dex 10 mg IV every 12h	Toci + dex 10 mg IV every 12h
Grade 4	Toci + MP 1 g V 1- 2x/day for 3 days	Toci + dex 20 mg IV every 6h	Toci + MP 1 g IV daily for 3 days	Toci + MP 1 g IV 1- 2x/day for 3 days	Toci + dex 20 mg IV every 6h	Toci + dex 20 mg IV every 6h

Toci: tocilizumab; Dex: dexamethasone; MP: methylprednisolone



# 8. CAR-T; síndrome de liberación de citoquinas (CRS), neurotoxicidad asociada a células inmunoefectoras (ICANS)

## ICANS

### ESCALA ICE

ICANS 1 (7-9); ICANS 2(3-6); ICANS 3 (0-2)

		Puntos		Tareas
1	ORIENTACIÓN	4	✓	<ul style="list-style-type: none"> <li>Año</li> <li>Mes</li> <li>Ciudad</li> <li>Hospital</li> </ul>
2	NOMINAR	3	✓	<ul style="list-style-type: none"> <li>Reloj</li> <li>Bolígrafo</li> <li>Botón</li> </ul>
3	ÓRDENES	1	✓	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cierre los ojos</li> </ul>
4	ESCRITURA	1	✓	<ul style="list-style-type: none"> <li>Escriba una frase</li> </ul>
5	ATENCIÓN	1	✓	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sustraer de 10 en 10 desde 100</li> </ul>

### GRADOS

ICE SCORE, CONSCIENCIA, CONVULSIONES, PRESIÓN INTRACRANEAL

Neurotoxicity Domain	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
ICE Score	7-9	3-6	0-2	0 (patient is unarousable and unable to perform ICE)
Depressed level of consciousness	Awakens spontaneously	Awakens to voice	Awakens only to tactile stimulus	Patient is unarousable or requires vigorous or repetitive tactile stimuli to arouse OR stupor OR coma
Seizure	N/A	N/A	Any clinical seizure focal or generalized that resolves rapidly OR nonconvulsive seizures on EEG that resolve with intervention	Life-threatening prolonged seizure (>5 min) OR Repetitive clinical or electrical seizures without return to baseline in between
Motor findings	N/A	N/A	N/A	Deep focal motor weakness such as hemiparesis or paraparesis
Raised intracranial pressure/ Cerebral edema	N/A	N/A	Focal/local edema on neuroimaging	Diffuse cerebral edema on neuroimaging; Decerebrate or decorticate posturing OR Cranial nerve VI palsy OR Papilledema OR Cushing's triad

Diagnóstico por parámetros clínicos. Ferritina, CRP, IL-6, citoquinas: SOPORTE

### TRATAMIENTO –

Considerar profilaxis convulsiones con levetiracepam  
**-ESTEROIDES**  
**DEXAMETASONA**  
 Aumento dosis / reducción intervalo  
 Cambio a metilpredinsolona  
**-SILTUXIMAB / ANAKINRA/CICLOFOSFAMIDA/MTXTO IT..**



## 8. CAR-T; síndrome de liberación de citoquinas (CRS), neurotoxicidad asociada a células inmunoefectoras (ICANS)

### ICANS

	Tisa-cel	Liso-cel	Brexu-cel	Axi-cel	Ido-cel	Cilta-cel
	<b>Kymriah®</b>	<b>Breyanzi®</b>	<b>Tecartus®</b>	<b>Yescarta®</b>	<b>Abecma®</b>	<b>Carvykti®</b>
	4-1BB	4-1BB	CD28	CD28	4-1BB	4-1BB
<b>Grade 1</b>	Consider adding dex if giving tocil for concurrent CRS	Early onset (<72h): Consider dex 10 mg IV every 12-24h	N/A	Dex 10 mg IV x1; Repeat if no improvement in 48h	Start seizure ppx; Early onset (<72h): Consider dex 10 mg IV every 12-24h x2-3 d	Consider seizure ppx; consider dex 10 mg IV every 12-24h x2-3 d
<b>Grade 2</b>	Consider Dex 10 mg IV every 6-12h	Dex 10 mg IV every 12h	Dex 10 mg IV every 6h	Dex 10 mg IV every 6h	Seizure ppx; dex 10 mg IV every 12-24h x2-3 d	Dex 10 mg IV every 12-24h x2-3 d; consider seizure ppx
<b>Grade 3</b>	Dex 10 mg IV every 6-12h	Dex 10 mg IV every 8-12h	Dex 10 mg IV every 6h	MP 1 g daily	Seizure ppx; dex 10 mg IV every 6-24h	Dex 10-20 mg IV every 6h
<b>Grade 4</b>	MP 1 g daily or twice daily	Dex 20 mg IV every 6h	MP 1 g daily	MP 1 g twice daily	Seizure ppx; dex 20 mg IV every 6h	Dex 20 mg IV every 6h



# 9. ACTUALIZACIÓN EN TERAPIA GÉNICA



## TERAPIA GÉNICA

Consiste en el uso de ácidos nucleicos (ADN o ARN) para tratar, curar o prevenir enfermedades humanas.

Entrega de un gen terapéutico funcional como sustituto del gen defectuoso o ausente.

Aumento de la utilidad o reducción de los productos génicos defectuosos perjudiciales



GRUPOS DE RIESGO			
1	2	3	4
NO ASOCIADO CON ENFERMEDAD	ENFERMEDAD NO GRAVE Y CON TRAT.	ENFERMEDAD GRAVE O LETAR Y CON TRAT.	ENFERMEDAD GRAVE O LETAR Y SIN TRAT.
Bacillus subtilis; AAV (all serotypes); recombinant or synthetic AAV constructs	Salmonella; Staphylococcus aureus; Penicillium marneffeii; Toxoplasma; all human adenoviruses; hepatitis A, B, C, D, and E viruses; herpes zoster; all human papilloma viruses	Coxiella burnetii* ; Rickettsia akari; West Nile virus; yellow fever virus; SARS-CoV; monkeypox virus; transmissible spongiform encephalopathies agents; HIV types 1 and 26	Lassa virus; herpes B or monkey B virus; Ebola virus; undefined hemorrhagic fever agents and viruses

La mayoría de los vectores modernos son incapaces de replicarse in vivo o su replicación está restringida, por lo que se consideran agentes no patógenos del grupo de riesgo 1, lo que respalda su uso en procedimientos CSB-tipo 1.  
 A pesar de esta clasificación, muchos comités institucionales de bioseguridad exigen el cumplimiento de los procedimientos y la contención CSB-tipo 2.



- COMITÉ DE BIOSEGURIDAD CLÍNICA
- INFRAESTRUCTURA
- CUBRIR VARIOS PROCESOS: recepción, almacenaje, preparación, protocolo desinfección CSB tipo 2, manejo residuos, protocolo de derrames, circuitos
- DATOS NECESARIOS: nivel de bioseguridad del agente, procedimientos de manipulación, datos contacto persona
- El símbolo universal de advertencia de riesgo biológico debe incluirse en todos los productos de terapia génica, y colocarse en las unidades de almacenamiento y en la entrada de cualquier sala en la que esté presente el agente.

- Nucleótidos sintéticos cortos
- Polímeros/péptidos de moléculas pequeñas/grandes
- ASO y terapias basadas en ARNi
- Vectores virales
- Bacterias y plásmidos de ADN
- Células madre

EDICIÓN GÉNICA  
 → x nucleasas (ZFN, TALEN, CRISPR)  
 In vivo vs ex vivo  
 SILENCIAMIENTO GÉNICO



# ONCOHEMATOLOGÍA, CARDIOLOGÍA y TERAPIAS AVANZADAS

1. EVALUACIÓN DE LA COSTE EFECTIVIDAD DEPENDIENDO DE SECUENCIAS Y COSTE DE OTROS FARMACOS
2. INCORPORACIÓN DE LOS DETERMINANTES SOCIALES, ATENCIÓN FARMACÉUTICA CONTINUA
3. NECESARIO CONOCIMIENTO MINIMO DE BIOLOGÍA MOLECULAR PARA ABORDAR LOS FÁRMACOS DE ONCOLOGÍA DE PRECISIÓN
4. INTERRELACIONES CARDIO-ONCO – LAS DOS CAUSAS MÁS IMPORTANTES DE MUERTE POR ENFERMEDAD
5. CELEBREMOS LA INNOVACION TERAPEUTICA PERO SEAMOS PRUDENTES HASTA RESULTADOS SÓLIDOS
6. ¿TENDREMOS DETERMINANTES FARMACOGENÉTICOS PRONTO INCORPORADOS A LAS FICHAS TÉCNICAS DE MEDICAMENTOS MUY PRESCRITOS?
7. NECESIDAD DE CONOCER LO QUE PASA EN EL QUIROFANO PARA UNA ADECUADA ATENCIÓN FARMACÉUTICA EN COAGULACIÓN DEL PACIENTE QUIRURGICO
8. DISTINTOS CAR-T: PROTOCOLOS YA CONOCIDOS DE MANEJO DE TOXICIDADES
9. TERAPIA GÉNICA MUCHO CAMINO POR ANDAR





Organiza:



Con la colaboración de:



# 1. CONTROVERSIAS Y NUEVOS TRATAMIENTOS EN LINFOMA B DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES (LBDCG)



## REFERENCIAS

### PRESENTACIÓN Y PRONÓSTICO

Sehn LH, Salles G. Diffuse Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med. 2021 Mar 4;384(9):842-858.

### CARÁCTERÍSTICAS MOLECULARES

Johnson PWM, et al. Blood Adv. 2023; 7(10):2008-2017

### ENSAYOS NEGATIVOS EN PRIMERA LÍNEA

Younes A, et al. J Clin Oncol. 2019; 37(15):1285-1295

Nowakowski G, et al. J Clin Oncol. 2021; 39(12):1317-1328

Bartlett NL, et al. J Clin Oncol. 2019; 27(21):1790-1799

Vitolo. J Clin Oncol. 2017; 35(31):3529-3537

### OPCIÓN PRIMERA LÍNEA con POLA

Tilly H, et al. N Engl J Med. 2022; 386(4):351-363

### COSTO EFECTIVIDAD DE LA PRIMERA LÍNEA

Kambhampati S, et al. Blood. 2022; 140(25):2697-2708 - **Depende de secuencia y coste CAR-T**

Vijenthira A, et al. J Clin Oncol. 2023; 41:1577-1589 - **Negativo a costes actuales**

### PROFILAXIS SNC

Lantz J, et al. Blood Rev. 2023; 101101

Chin CK, et al. Blood. 2017; 130(7):867-874

### TIMING PROFILAXIS SNC

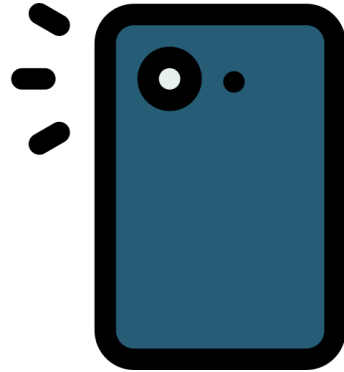
Wilson MR, et al. Blood. 2022; 139(16):2499-2511

### VALOR PROFILAXIS- METANALISIS negativo

Lin Z, et al. Crit Rev Oncol Hematol. 2022; 176:103756

### GUIDELINES

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for B-Cell Lymphomas. V5.2023, 7/7/2023



# 1. CONTROVERSIAS Y NUEVOS TRATAMIENTOS EN LINFOMA B DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES (LBDCG)



## REFERENCIAS

### TRANSPLANTE ó CAR-T

Shadman M, et al. Blood. 2022;139(9):1330-1339

### SEGUNDAS LÍNEAS SIN INTENCIÓN DE TRANSPLANTE

#### -Pola-BR

Sehn LH, et al. JCO. 2020; 38(2):155-165

#### -Tasitamab-Lena

Salles G, et al. Lancet Oncol. 2020;21(7):978-988

#### -CAR-T determinados pacientes

PILOT (LISO) -Sehgal AR, et al. Lancet Oncol. 2022;23(8):1066-1077

### CAR-T en SEGUNDA REFRACTARIOS

#### -Positivos

ZUMA 7 (AXI)- Westin JR, et al. NEJM. 2023;389:148-157

TRANSFORM (LISO)- Kamdar M, et al. Lancet. 2022;399(10343):2294-2308

#### -Negativos

BELINDA (AXI)- Bishop MR, et al. NEJM. 2022;386:629-639

### CAR-T en primera LÍNEA?

ZUMA 12 (AXI) Neelapu SS, et al. Nature Medicine. 2022;28:735-742

### TERCERAS LÍNEAS

ZUMA 1 (AXI): Neelapu SS, et al. NEJM. 2017;377:2531-2544

JULIET (TISA): Schuster SJ, et al. NEJM. 2019;380:45-56

TRANSCEND NHL 001 (LISA): Abramson JS, et al. Lancet. 2020;396(10254):839-852

CD3+CD20 (EPCORITAMAB SC): Thieblemont C, et al. JCO. 2023;41(12):2238-2247

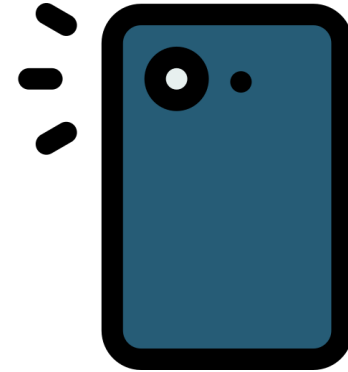
CD3+CD20 (GLOFITAMAB IV) -precisa obituzumab en día -7): Dickinson MJ, et al. NEJM. 2022;387(24):2220-2231

ADC anti CD19 (LONCASTIXUMAB TESERINA): Caimi PF, et al. Lancet Oncol. 2021;22(6):790-800

Inhibidor XPO1 oral (SELINEXOR): Kalakonda N, et al. Lancet Haematol. 2020;7(7):e511-e522.

### GUIDELINES

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for B-Cell Lymphomas. V5.2023, 7/7/2023



## 2. PONER EN PRÁCTICA LA ONCOLOGÍA: Enfoques terapéuticos modernos en la salud de la mujer



### REFERENCIAS

#### CIFRAS EN CÁNCER DE MAMA

Breast cancer statistics: How common is breast cancer? Breast Cancer Statistics | How Common Is Breast Cancer? | American Cancer Society. Accessed October 30, 2023.

<https://www.cancer.org/cancer/types/breast-cancer/about/how-common-is-breastcancer>

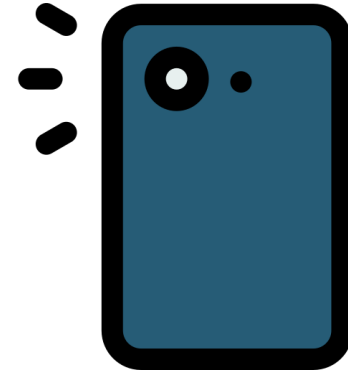
#### CIFRAS EN CÁNCER GINECOLÓGICO

Gynecologic cancer incidence, United States-2012–2016. Centers for Disease Control and Prevention. September 13, 2019. Accessed October 30, 2023.

<https://www.cdc.gov/cancer/uscs/about/data-briefs/no11-gynecologic-cancerincidence-UnitedStates-2012-2016>.

#### DETERMINANTES SOCIALES DE LA SALUD

Zettler ME, Feinberg BA, Jeune-Smith Y, Gajra A. Impact of social determinants of health on cancer care: a survey of community oncologists. *BMJ Open*. 2021 Oct 6;11(10):e049259



### 3. OPTIMIZACIÓN DE LOS RESULTADOS DE LOS INHIBIDORES PARP EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER: recombinación homóloga



#### REFERENCIAS

#### **SOBRE EL MECANISMO DE ACCION**

Pilie PG et al. Nat Rev Clin Oncol. 2019;16:81-104

#### **SOBRE LOS FÁRMACOS se hace referencia a todas las fichas técnicas**

#### **DIFERENCIAS TEJIDO vs BIOPSIA LÍQUIDA**

Siravegna G et al. Nat Rev Clin Oncol. 2017;14(9):531-548

Jovelet C et al. Clin Cancer Res. 2016;22:2960-2968.

#### **ESTUDIOS PRÓSTATA**

#### **-PROFOUND (OLAPARIB)**

de Bono J et al. N Engl J Med. 2020;382:2091-2102.

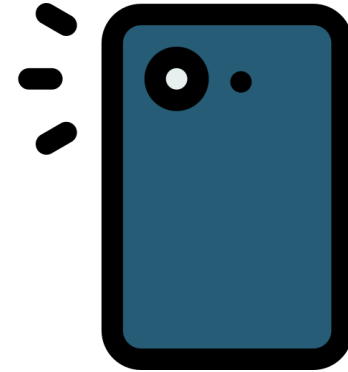
Hussain M et al. N Engl J Med. 2020;383;24:2345-2357.

#### **-TRITON – 3 (TALOZAPARIB)**

Fizazi K et al. N Engl J Med. 2023;388;719-732.

#### **BASE DE DATOS MUTACIONES Y SIGNIFICACIÓN**

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>



# 4. APROXIMACIÓN PRÁCTICA A LA TOXICIDAD CARDIOVASCULAR DE LOS TRATAMIENTOS ONCOLÓGICOS



## REFERENCIAS

### CLASIFICACIÓN SÍNDROMES CARDIO-ONCOLÓGICOS

de Boer, R.A., Aboumsallem, J.P., Bracun, V. et al. A new classification of cardio-oncology syndromes. Cardio-Oncology 7, 24 (2021)

### GUÍAS CARDIO-ONCO

Heidenreich PA, et al. Circulation. 2022;145(18):e895-e1032. doi:10.1161/CIR.0000000000001063

### RECOMENDACIONES MONITORIZACIÓN FEVI

Stone JR, et al. JCO Onc Practic. 2021; 17(5):228-236

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Survivorship. Version 1.2023. March 24,2023. Accessed September 11, 2023

### MANEJO MIOCARDITIS POR ICI

Vasbinder A, et al. JACC CardioOncol. 20224(5):689-700

Palaskas N, et al. Journal of the American Heart Association. 2020;9:e013757

### CONTROL FRECUENCIA vs CONTROL RITMO

Heist EK et al. Circulation. 2011; 124:2746-55

### PREFERENCIA de ACODs en FA paciente oncológico

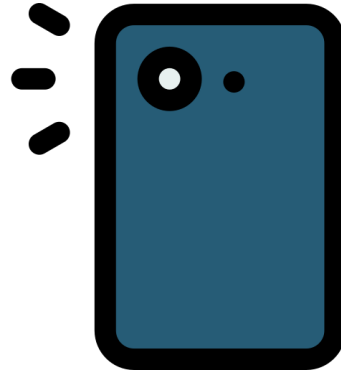
January CT et al. Circulation 2019;140:e125-51

### COMPARACIÓN INHIBIDORES BTK

Brown JR, et al. N Engl J Med. 2023; 388:319-332

Byrd JC, et al. JCO. 2021; 3441-3452

Mato AR, et al. N Engl J Med. 2023;389:33-44



# 5. NUEVA GENERACIÓN DE ANTICOAGULACIÓN: Adiós Gen-Xa, hola Gen-XIa?



## REFERENCIAS

### PERFIL DE SEGURIDAD EN VIDA REAL ACODs

Stroke. 2017;48(9):2494-503

Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2021;30(10):1339-52

BMC Cardiovasc Disord.2022;22(1):105

### PREDICTORES DE PRESCRIPCIÓN BAJA de ACODs

J Manag Care Spec Pharm. 2022;28(12):1400-09.

J Interv Card Electrophysiol. 2023;66(3):771-82.

Int J Arrhythmia. 2022;23(1):1-8.

### INHIBIDORES DEL FACTOR XI/XIA EN EL PIPELINE

Pharmaceuticals 2023, 16(6), 866; <https://doi.org/10.3390/ph16060866>

### ENSAYO PACIFIC AMI

Circulation 2022;146:1196-1206

### ENSAYO PACIFIC AF

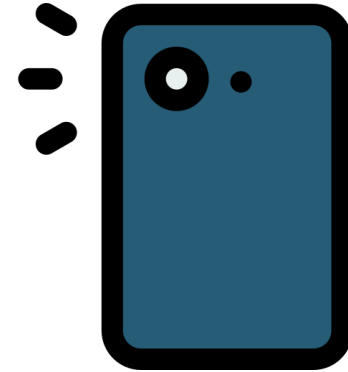
Lancet 2022;399:1383-90

### ENSAYO AZALEA TIMI-71 ANUNCIO CIERRE PREMATURO POR SER POSITIVO

<https://medecs.com.ar/2023/11/12/estudio-azalea-timi-71/>

### ENSAYO OCEANIC AF ANUNCIO CIERRE POR SER NEGATIVO

[https://www.consalud.es/salud35/internacional/nuevo-reves-bayer-suspenden-su-ensayo-mas-prometedor\\_137044\\_102.html](https://www.consalud.es/salud35/internacional/nuevo-reves-bayer-suspenden-su-ensayo-mas-prometedor_137044_102.html)



## 6. ACTUALIZACIONES EN FARMACOGENÉTICA CARDIOVASCULAR



### BIBLIOGRAFÍA

#### GUIDELINES

Clinical Pharmacogenomics Implementation Consortium (CPIC) [www.cpicpgx.org/guidelines/](http://www.cpicpgx.org/guidelines/)

Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) [www.knmp.nl/](http://www.knmp.nl/)

Association of Molecular Pathologists (AMP) [www.amp.org/](http://www.amp.org/)

#### BASES DE DATOS

Pharmacogenomics Knowledge Base (PharmGKB) [www.pharmgkb.org/](http://www.pharmgkb.org/)

#### REGULATORIO

FDA Table of Pharmacogenetic Associations [www.fda.gov/medical-devices/precision-medicine/table-pharmacogenetic-associations](http://www.fda.gov/medical-devices/precision-medicine/table-pharmacogenetic-associations)

#### ESTATINAS

Cooper-DeHoff RM, et al. Clin Pharmacol Ther. 2022;111(5):1007-1021 (**GUÍAS CPIC**)

Wilke RA, et al. Clin Pharmacol Ther. 2012 Jul;92(1):112-7.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/9429>

Daly AK, et al. J Pers Med. 2017 Dec 28;8(1):1.

#### FALTA

.



# 7. TRATAMIENTO PERIOPERATORIO DE LA ANTICOAGULACIÓN



## GUIDELINES

43 preguntas PICO y 44 enunciados de directrices (sólo 2 recomendaciones fuertes)

Douketis JD, et al. CHEST 2022; 162(5):e207-e243

## REFERENCIAS



## 8. CAR-T; síndrome de liberación de citoquinas (CRS), neurotoxicidad asociada a células inmunoefectoras (ICANS)



### BIBLIOGRAFÍA

#### CAR-T JOURNEY

Alnefaie A et al. Front. Bioeng. Biotechnol. 2022; 10: 797440.

Ghilardi G et al. Annals of Oncology. 2022; 33 (9): 916-928.

#### COMERCIALES POR FDA

Kymriah [package insert]. Novartis. East Hanover, NJ. May 2022;

Breyanzi [package insert]. Bristol Myers Squibb. Devens, MA. June 2023;

Tecartus [package insert]. KitePharma, Inc. Santa Monica, CA. October 2021;

Yescarta [package insert]. Kite Pharma, Inc. Santa Monica, CA. November 2022;

Abecma [package insert]. Bristol Myers Squibb. Devens, MA. March 2021;

Carvykti [package insert]. Janssen Biotech, Inc. Horsham, PA. February 2023

#### CRS factores de riesgo

Morris EC et al. Nature Reviews Immunology. 2022; 22: 85-96.

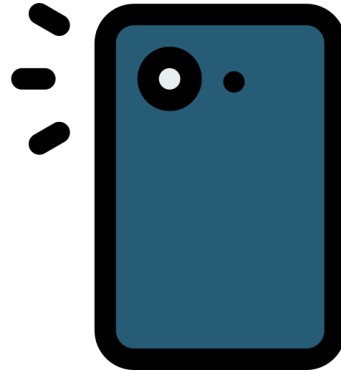
Pennisi M et al. Blood Advances. 2021; 5 (17): 3397-3406

#### ICE score

Lee DW et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2019;25:625

#### GRADOS ICANS

Lee DW et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2019 Apr;25(4):625-638.



## 9. ACTUALIZACIÓN EN TERAPIA GÉNICA



### TERAPIA GÉNICA

Buschmann MD, et al. *Vaccines (Basel)*. 2021 Jan 19;9(1):65

Hager S, et al. *Cells*. 2020 Sep 9;9(9):2061

Hemminki O, Dos Santos JM. Oncolytic viruses for cancer immunotherapy. *J Hematol Oncol*. 2020 Jun 29;13(1):84

Rius-Rocabert S, et al. *Int J Mol Sci*. 2020 Oct 14;21(20):7604

Santos Apolonio J, et al. *World J Virol*. 2021 Sep 25;10(5):229-255

Beasley GM et al. *J Immunother Cancer*. 2021 Apr;9(4):e002203

Haitz K, et al. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Jul;83(1):189-196

Shim G, et al. *Acta Pharmacol Sin*. 2017 Jun;38(6):738-753

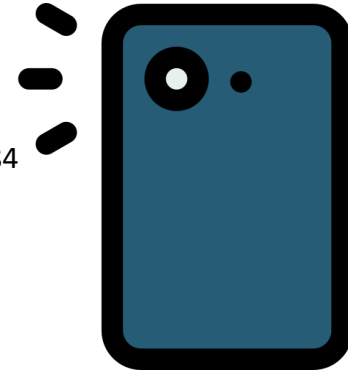
### MANEJO

Bouard D, et al. *Br J Pharmacol* 2009;157:153–165

Naso MF, et al. *BioDrugs* 2017;31:317–334

Maurer AC, et al. *Cell Reports* 2018;23:1817–1830

Armitstead JA, et al. *Hosp Pharm* 2001;36(1):56–66



### REFERENCIAS

