



IECS

INSTITUTO DE EFECTIVIDAD
CLÍNICA Y SANITARIA

REPORTE DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

***Estudio farmacogenético
(Neurofarmagen®) para evaluar la
potencial respuesta a drogas y efectos
adversos en pacientes con patologías
neuropsiquiátricas***

**Pharmacogenetic test (Neurofarmagen®) to assess the
potential response to drugs and adverse effects in
patients with neuropsychiatric disorders**

Informe de Respuesta Rápida N°408

Ciudad de Buenos Aires / Argentina / info@iecs.org.ar / www.iecs.org.ar

Junio de 2015

El Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) es una institución independiente, sin fines de lucro, formada por un grupo de profesionales provenientes de las ciencias médicas y de las ciencias sociales dedicados a la investigación, educación y cooperación técnica para las organizaciones y los sistemas de salud. Su propósito es mejorar la eficiencia, equidad, calidad y sustentabilidad de las políticas y servicios de salud.

Autores

Dra. Natalie Soto
Dr. Agustín Ciapponi
Dr. Andrés Pichon-Riviere
Dr. Federico Augustovski
Dr. Sebastián García Martí
Dra. Andrea Alcaraz
Dr. Ariel Bardach
Dra. Analía López
Dra. Lucila Rey-Ares

Financiamiento: esta evaluación fue realizada gracias a los aportes de entidades públicas, organizaciones no gubernamentales y empresas de medicina prepaga para el desarrollo de documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Conflicto de interés: los autores han indicado que no tienen conflicto de interés en relación a los contenidos de este documento.

Informe de Respuesta Rápida: este modelo de informe constituye una respuesta rápida a una solicitud de información. La búsqueda de información se focaliza principalmente en fuentes secundarias (Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias, revisiones sistemáticas y meta-análisis, guías de práctica clínica, políticas de cobertura) y los principales estudios originales. No implica necesariamente una revisión exhaustiva del tema, ni una búsqueda sistemática de estudios primarios, ni la elaboración propia de datos.

Esta evaluación fue realizada en base a la mejor evidencia disponible al momento de su elaboración. No reemplaza la responsabilidad individual de los profesionales de la salud en tomar las decisiones apropiadas a la circunstancias del paciente individual, en consulta con el mismo paciente o sus familiares y responsables de su cuidado.

Este documento fue realizado a pedido de las instituciones sanitarias de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS.

Informe de Respuesta Rápida N° 408

Estudio Farmacogenético (Neurofarmagen®) para Evaluar Respuesta a Drogas y Efectos Adversos en Pacientes con Patologías Neuropsiquiátricas.

Fecha de realización: Junio de 2015
ISSN 1668-2793

Copias de este informe pueden obtenerse del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria, Ciudad de Buenos Aires, Argentina. Tel./Fax: (+54-11) 4777-8767. www.iecs.org.ar / info@iecs.org.ar

IECS – Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Derechos reservados. Este documento puede ser libremente utilizado solo para fines académicos. Su reproducción por o para organizaciones comerciales solo puede realizarse con la autorización expresa y por escrito del Instituto.

DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS
SANITARIAS Y ECONOMÍA DE LA SALUD

Dirección

Dr. Andrés Pichon-Riviere
Dr. Federico Augustovski

Coordinación

Dr. Sebastián García Martí
Dra. Andrea Alcaraz

Investigadores

Dr. Ariel Bardach
Dra. Viviana Brito
Dr. Agustín Ciapponi
Dra. María Calderón
Lic. Daniel Comandé
Dr. Lucas Gonzalez
Dr. Akram Hernández Vásquez
Dr. Jorge Lombardo
Dra. Analía López
Dra. Dolores Macchiavello
Dra. Cecilia Mengarelli
Dr. Martín Oubiña
Dra. Lucila Rey Ares
Dra. Ruth Ruano Gandara
Dra. Anastasia Secco
Dra. Natalie Soto

Para Citar este informe:

Soto N, Ciapponi A, Pichon-Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Alcaraz A, Bardach A, López A, Rey-Ares L. ***Estudio Farmacogenético (Neurofarmagen®) para Evaluar Respuesta a Drogas y Efectos Adversos en Pacientes con Patologías Neuropsiquiátricas.*** Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 408, Buenos Aires, Argentina. Junio 2015. Disponible en www.iecs.org.ar.

ESTUDIO FARMACOGENÉTICO (NEUROFARMAGEN®) PARA EVALUAR LA POTENCIAL RESPUESTA A DROGAS Y EFECTOS ADVERSOS EN PACIENTES CON PATOLOGÍAS NEUROPSIQUIÁTRICAS.

CONCLUSIONES

No se identificó evidencia sobre la utilidad clínica de la utilización de Neurofarmagen® en la toma de decisiones en patologías neuropsiquiátricas. Existe evidencia de calidad moderada sobre la potencial relación de algunos genes y las características farmacocinéticas, efectividad y aparición de efectos adversos de aquellos psicofármacos que son sustrato o ejercen su acción a través de proteínas codificadas por dichos genes. Sin embargo, aún no hay evidencia de que la evaluación del set de genes incluidos en Neurofarmagen® o algún otro resulte en beneficio clínico para los pacientes. Las financiadoras sólo cubren determinados tests farmacogenéticos en condiciones específicas o los consideran experimentales.

PHARMACOGENETIC TEST (NEUROFARMAGEN®) TO ASSESS THE POTENTIAL RESPONSE TO DRUGS AND ADVERSE EFFECTS IN PATIENTS WITH NEUROPSYCHIATRIC DISORDERS

CONCLUSIONS

No evidence was found on the clinical usefulness of Neurofarmagen® in decision making related to neuropsychiatric disorders. There is moderate quality evidence on the potential relationship between some genes and the pharmacokinetic characteristics, effectiveness and adverse effect occurrence of those psychopharmacological drugs which are substrate or act through proteins encoded by these genes. However, there is still no evidence indicating that assessment of the genes included in Neurofarmagen® or any other test, would be of clinical benefit for these patients. Health sponsors only cover certain pharmacogenetic tests under specific conditions or consider them experimental.

1. CONTEXTO CLÍNICO

El Instituto para Métricas y Evaluación en Salud (IHME, del inglés *Institute for Health Metrics and Evaluation*) estimó que en el año 2010 se produjeron 231.938 muertes y se perdieron 183.912.000 años de vida ajustados por discapacidad por trastornos mentales y del comportamiento en el mundo.¹

Una de las indicaciones principales para este tipo de trastornos es la medicación con psicofármacos.² Estos funcionan de forma diferente para diferentes personas, obteniéndose una gran variabilidad en la respuesta y la aparición de efectos adversos (EA) generándose la necesidad de modificar dosis, cambiar la indicación o inclusive suspender el tratamiento.² Los factores que pueden afectar cómo funcionan estos fármacos incluyen: el tipo de trastorno mental, la edad, el sexo, las enfermedades físicas, hábitos como fumar y beber, la función hepática y renal, el consumo de otros medicamentos, la adherencia y factores genéticos.²

Los avances en la farmacogenómica y farmacogenética presentan el potencial de personalizar el tratamiento a las características genéticas específicas de cada paciente.³

Se postula el uso de un test farmacogenético (Neurofarmagen®) para evaluar la potencial respuesta a drogas y efectos adversos en pacientes con patologías neuropsiquiátricas.

2. TECNOLOGÍA

Neurofarmagen® se trata de un test farmacogenético que evalúa la existencia de un set determinado de variaciones en 11 genes relacionados a aspectos farmacocinéticos (que influyen sobre el metabolismo de las drogas) y farmacodinámicos (que influyen directamente sobre el sitio de acción de las drogas) asociados a la efectividad y aparición de EA de medicaciones neuropsiquiátricas. La determinación se realiza a partir de una muestra de saliva. El listado de fármacos que pueden verse afectados por polimorfismos en estos genes no es estático (actualmente son más de 40), por lo que no se hará referencia específica a cada uno de ellos.⁴ Existen otros genes, no incluidos en Neurofarmagen, con potenciales efectos sobre la acción del mismo tipo de fármacos.⁵

3. OBJETIVO

Evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura de un estudio farmacogenético (Neurofarmagen®) para evaluar la potencial respuesta a drogas y efectos adversos en pacientes con patologías neuropsiquiátricas.

4. MÉTODOS

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas (incluyendo Medline, Cochrane y CRD), en buscadores genéricos de Internet, agencias de evaluación de tecnologías sanitarias y financiadores de salud utilizando la siguiente estrategia: (CYP2D6[tiab] OR CYP2B6[tiab] OR EPHX1[tiab] OR BDNF[tiab] OR GRIA3[tiab] OR DRD3[tiab] OR "AKT1-DDIT4- FCHSD1-RPTOR"[tiab] OR CACNG2[tiab] OR COMT[tiab] OR LPHN3[tiab] OR HTR2A[tiab] OR neurofarmagen[tiab] OR neurofarmagen[tiab]) AND (pharmacogen*[tiab] OR dose[tiab] OR decision[tiab] OR "Pharmacogenetics"[Mesh]) AND (psychiat*[tiab] OR neuropsych*[tiab] OR "Neuropsychiatry"[Mesh] OR "Psychiatry"[Mesh]).

Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs), evaluaciones de tecnologías sanitarias y económicas, guías de práctica clínica y políticas de cobertura de otros sistemas de salud cuando estaban disponibles.

5. RESULTADOS

Se identificó un único estudio descriptivo y sin resultados clínicos sobre Neurofarmagen®, no habiéndose hallado otros estudios referidos al set específico de genes evaluados por el test. Para el siguiente informe se incluyeron un estudio descriptivo, una RS, cuatro guías de práctica clínica y tres políticas de cobertura con datos sobre estudios farmacogenéticos similares o de genes que forman parte del test aquí evaluado.

En el 2012, Vega y cols. publicaron una serie de casos en el que se realizó el test Neurofarmagen en 21 pacientes en tratamiento por diversos trastornos severos (16 de ellos internados). A partir los resultados del test, se produjo una intención de cambio de tratamiento en el 57% de los pacientes, no informándose el porcentaje de pacientes en los que realmente se produjo el cambio. No se reportaron resultados clínicos asociados a la utilización del test.⁵

Una revisión sistemática publicada por Altar y col. del 2013 relevó estudios publicados hasta el 2012 que evaluaran la determinación de ocho genes involucrados en la acción de antidepresivos y antipsicóticos.⁶ De estos ocho genes, sólo dos son evaluados por Neurofarmagen® (CYP2D6 y HTR2A). En relación al CYP2D6, dada la variabilidad de los alelos evaluados en los distintos estudios, los autores reportan los resultados según los fenotipos resultantes de las combinaciones de los mismos (Metabolizadores Extensivos-ME, Metabolizadores Intermedios-MI, Metabolizadores Pobres-MP y Metabolizadores Ultrarrápidos-MU). En el 90% de 48 estudios (con una media de 126 pacientes) que evaluaron los efectos del fenotipo sobre aspectos farmacocinéticos se vio una asociación significativa. La mayoría coincidió en que los MP tienen niveles plasmáticos más elevados de la droga madre o de sus

metabolitos. Adicionalmente, se vio que la administración de un inhibidor de la CYP2D6 es equivalente a pertenecer al grupo MP (fenoconversión). En relación a la respuesta clínica, se encontró un efecto del fenotipo de CYP2D6 en siete de 19 (37%) estudios (media de 253 pacientes). Según los autores, esta asociación más débil con respuesta clínica en comparación con la asociación con niveles plasmáticos de drogas puede reflejar la relación débil entre niveles plasmáticos y respuesta o la falta de medidas estándar para evaluar eficacia farmacológica. La asociación de estos fenotipos con EA, tales como disquinesia tardía, síntomas extrapiramidales, aumento de peso, disfunción sexual, y prolongación del intervalo QTc fue evaluada en 18 estudios (media de 105 pacientes), de ellos, en 13 (72%) se encontró una asociación significativa, viéndose mayor probabilidad de EA en los MP. De 24 estudios (media de 321 pacientes) que evaluaron efectos de polimorfismos del gen HTR2A (codificante del receptor de serotonina 5-HT_{2A}) sobre la respuesta clínica, sólo nueve hallaron una asociación significativa. Cinco de 10 estudios encontraron que distintos polimorfismos se asociaban con la aparición de EA.

La Administración de Drogas y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, del inglés *Food and Drug Administration*) mantiene un listado de biomarcadores farmacogenómicos incluidos en prospectos de fármacos.⁷ De los genes incluidos en Neurofarmagen®, sólo el CYP2D6 se encuentra en este listado y su inclusión en el prospecto no implica necesariamente la indicación de la genotipificación.

La Guía de la Academia Nacional de Bioquímica Clínica de los Estados Unidos, sólo hace referencia a la potencial utilidad de la genotipificación del CYP2D6 para la indicación de atomoxetina.⁸

Las guías de la Asociación Estadounidense de Psiquiatría (APA, del inglés *American Psychiatric Association*) para trastorno depresivo mayor y para trastorno bipolar, ambas del año 2010 no mencionan la realización de determinaciones genéticas.^{9,10} La guía del Instituto Nacional de Salud y Cuidados de Excelencia del Reino Unido (NICE, su sigla del inglés *National Institute for Health and Clinical Excellence*) para el tratamiento de la psicosis y esquizofrenia en adultos del año 2014 tampoco menciona el uso de determinaciones genéticas para la toma de decisiones clínicas.¹¹

No se identificaron documentos relacionados a biomarcadores genéticos publicados por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos Y Tecnología Médica (ANMAT).

En relación a las políticas de cobertura, la financiadora estatal de los Estados Unidos (CMS, del inglés *Centers for Medicare and Medicaid Services*) sólo provee cobertura para un único test farmacogenómico que provee recomendaciones para la selección de psicofármacos según la detección de 50 polimorfismos en un set de seis genes. La cobertura se limita a pacientes con

trastorno depresivo mayor moderado a severo refractario al tratamiento.¹² Por su parte, Aetna, una financiadora privada del mismo país, considera la determinación de polimorfismos del gen CYP2D6 así como de otros genes y tests que evalúan varios genes simultáneamente (incluyendo el test cubierto por la financiadora estatal) como experimentales y no provee cobertura.¹³ La aseguradora Priority Health, también de los Estados Unidos, sólo cubre la determinación de polimorfismos del gen CYP2D6 en pacientes que van a recibir dosis de tetrabenazina superiores a 50 mg.¹⁴

El Programa Médico Obligatorio argentino ni el Sistema Único de Reintegros (SUR) de la Superintendencia de Servicios de Salud incluyen tests farmacogenéticos.^{15 16}

BIBLIOGRAFÍA

1. GBD Database. IHME, University of Washington; 2014. <http://www.healthdata.org/search-gbd-data?s=%22Mental%20and%20behavioral%20disorders%22>. Accessed 05-28-2015.
2. National Institute of Mental Health (NIMH). Mental Health Medications. 2015; <http://www.nimh.nih.gov/health/topics/mental-health-medications/mental-health-medications.shtml>. Accessed 05-28-2015, 2015.
3. Drozda K, Müller DJ, Bishop JR. Pharmacogenomic testing for neuropsychiatric drugs: current status of drug labeling, guidelines for using genetic information, and test options. *Pharmacotherapy*. 2014;34(2):166-184.
4. AB-BIOTICS. NEUROPHARMAGEN. 2015; <http://international.neurofarmagen.com/>. Accessed 06/02/2015.
5. Vega M, Sanchez P, Garcia M, et al. Pharmacogenetic analysis in psychiatry: A descriptive study of a clinical experience with 21 patients. Paper presented at: INTERNATIONAL JOURNAL OF NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY2012.
6. Altar CA, Hornberger J, Shewade A, Cruz V, Garrison J, Mrazek D. Clinical validity of cytochrome P450 metabolism and serotonin gene variants in psychiatric pharmacotherapy. *Int Rev Psychiatry*. 2013;25(5):509-533.
7. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labeling. 2015; <http://www.fda.gov/drugs/scienceresearch/researchareas/pharmacogenetics/ucm083378.htm>. Accessed 06/01/2015.
8. The National Academy of Clinical Biochemistry. Laboratory medicine practice guidelines: guidelines and recommendations for laboratory analysis and application of pharmacogenetics to clinical practice. In: Valdes Jr R, Payne D, Linder M, eds2010: https://www.aacc.org/~media/practice-guidelines/pharmacogenetics/pgx_guidelines.pdf?la=en.
9. American Psychiatric Association (APA). Practice Guideline for the Treatment of Patients with Major Depressive Disorder. 3rd ed: APA; 2010: http://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice_guidelines/guidelines/mdd.pdf. Accessed 06/04/2015.
10. American Psychiatric Association (APA). Practice Guideline for the Treatment of Patients with Bipolar Disorder. 2nd ed: APA; 2010: http://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice_guidelines/guidelines/bipolar.pdf.
11. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Psychosis and schizophrenia in adults: treatment and management. London: UK2014.
12. Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS). Local Coverage Determination (LCD): MoPath: GeneSight® Assay for Refractory Depression (L35437). 2015; <http://www.cms.gov/medicare-coverage-database/details/lcd-details.aspx?LCDId=35437&ContrlId=239&ver=3&ContrVer=1&Date=10%2f27%2f2014&DocId=L35437&bc=AAAAAAgAAAAAA%3d%3d&>. Accessed 06/01/2015.
13. AETNA. Pharmacogenetic and Pharmacodynamic Testing. 2015: http://www.aetna.com/cpb/medical/data/700_799/0715.html. Accessed 06/02/2015.
14. Priority Health. PHARMACOGENOMIC TESTING: MEDICAL POLICY No. 91570-R5. 2015: <https://www.priorityhealth.com/provider/manual/auths/~media/documents/medical-policies/91570.pdf>. Accessed 06/02/2015.
15. Programa Médico Obligatorio. *Res 201/2002*. Buenos Aires: Superintendencia de Servicios de Salud; 2002: <http://www.sssalud.gov.ar/index/index.php?cat=pmo&opc=pmoprincipal>.
16. Resolución 1048/14. *Sistema Único de Reintegro*. Buenos Aires: Superintendencia de servicios de salud; 2014: http://iisss.com.ar/wp-content/uploads/2014/07/RES-1048_2014-SSSalud-IISSS-Final.pdf. Accessed Noviembre 2014.