

MEDICINA DE PRECISIÓ: DE LA POBLACIÓ A L'INDIVIDU

Silvia Fernández García,¹ Mercè Obach Cortadellas,² Pau Riera Armengol³

¹ Metgessa especialista en farmacologia clínica i medicina familiar i comunitària. Programa d'harmonització farmacoterapèutica. Gerència del Medicament. Servei Català de la Salut.

² Farmacèutica i doctora en biomedicina. Programa d'harmonització farmacoterapèutica. Gerència del Medicament. Servei Català de la Salut.

³ Farmacèutic especialista en farmàcia hospitalària. Doctor en biomedicina. Servei de Farmàcia. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

Resum

La medicina de precisió té com a repte utilitzar el medicament adequat, en la persona concreta i en el moment adequat, el que suposa un canvi d'enfocament en la medicina: d'una visió poblacional a una visió individual.

La variabilitat interindividual de la resposta a un fàrmac pot implicar el fracàs terapèutic, fet que suposa una minva de la qualitat de vida dels pacients i un alt impacte econòmic per al sistema sanitari. La resposta a la teràpia farmacològica ve determinada en bona part pels factors genètics, els quals expliquen gran part de la variabilitat interindividual.

La farmacogenòmica, les teràpies avançades o la nanomedicina són tres àrees que s'engloben dintre de la medicina de precisió. La farmacogenòmica permet la detecció de biomarcadors que ens poden predir la resposta o toxicitat d'un determinat tractament. Aquesta àrea és molt utilitzada en oncologia atesa la base genètica de les neoplàsies malignes. També s'utilitza en altres patologies, com en determinats fàrmacs per a la fibrosi quística, l'ús de la codeïna per a la tos o en fàrmacs antidepressius. Les teràpies avançades són medicaments que es basen en la teràpia gènica, la teràpia de cèl·lules somàtiques, la teràpia d'enginyeria de teixits i els medicaments combinats de teràpies avançades per al maneig d'algunes malalties. El desenvolupament d'aquests medicaments és molt complex com a conseqüència de la pròpia naturalesa d'aquestes teràpies. Actualment a Espanya en tenim tres de comercialitzades. Per últim, la nanomedicina estudia i desenvolupa nanomaterials per a la prevenció, el diagnòstic o el tractament de la malaltia a escala cel·lular o molecular. Avui dia disposem de nanomaterials que s'utilitzen a la pràctica clínica diària, com són els biosensors de glucosa, i també de nanofàrmacs comercialitzats en el nostre país.

Aquestes tres àrees han creat grans avenços que han permès millorar el diagnòstic i/o tractament de les malalties de forma "individual", sobretot en l'àmbit de l'oncologia i de les malalties minoritàries.

Paraules claus: medicina de precisió, farmacogenòmica, teràpies avançades, nanomedicina.

Introducció

La medicina de precisió té com a repte utilitzar el fàrmac correcte, en la persona correcta i en el moment correcte. Aquest desafiament comporta una evolució de la medicina i de l'atenció sanitària actual, atès que es canvia d'una visió poblacional a una visió individual centrada en un determinat pacient¹.

Des de l'inici de la medicina, es coneix el fet de la variabilitat interindividual a la resposta als fàrmacs, tant en la seva efectivitat com en la seva seguretat. Una de les principals causes de variabilitat interindividual són les variacions genètiques que es tradueixen en un determinat fenotip, que pot fer que l'individu sigui més susceptible a una malaltia, o bé respongui d'una determinada manera a un tractament farmacològic. Gràcies als avenços en el camp de les òmiques durant els últims anys, hem adquirit més coneixements i més tècniques que ens permeten millorar el procés diagnòstic i dirigir el tractament farmacològic cap a una diana terapèutica de forma més específica. Aquesta millora en el diagnòstic i tractament, el que sovint s'anomena medicina personalitzada, pretén disminuir el fracàs terapèutic^{2,3}. Cal tenir present que la medicina personalitzada no té una definició universal i no és un sinònim de medicina de precisió; en aquest sentit, els metges i metgesses argumenten que sempre han tractat els seus pacients a un nivell personalitzat⁴.

La farmacogenòmica, les teràpies avançades o la nanomedicina són tres disciplines que s'engloben dins de la medicina de precisió. La farmacogenòmica estudia la influència de les variacions en l'ADN i l'ARN en la resposta farmacològica⁵. Les teràpies avançades són medicaments dirigits específicament a millorar l'expressió d'un gen determinat (teràpia gènica), o bé a diagnosticar, prevenir o tractar una patologia mitjançant cèl·lules (teràpia cel·lular) o amb la reparació de teixits (enginyeria tissular)⁶. Per últim, la nanomedicina estudia i desenvolupa nanomaterials per a la prevenció, el diagnòstic o el tractament de la malaltia a escala cel·lular o molecular⁷. Totes aquestes àrees se centren sobretot en l'àmbit de l'oncologia i de les malalties minoritàries, encara que també s'utilitzen en altres camps, com per exemple, les malalties neurològiques, endocrines o cardiovasculars.

A continuació es descriuen aquestes disciplines i, a més, s'esmenten alguns exemples d'ús de medicina de precisió a la pràctica clínica habitual.

Farmacogenòmica en oncologia

Segons la definició de l'Agència Europea del Medicament (EMA), la farmacogenòmica estudia la influència de les variacions en l'ADN i l'ARN en la resposta farmacològica, amb l'objectiu d'identificar biomarcadors de resposta i/o toxicitat que permetin contribuir a la individualització de la teràpia i a un ús més cost-efectiu dels medicaments⁵.

El càncer és una malaltia de base genètica, ja que el procés d'oncogènesi s'origina per l'aparició de mutacions en gens claus (protooncogens i gens supressors tumorals) implicats en el control de la divisió cel·lular. Tenint en compte aquesta premissa, és lògic que sigui en la teràpia del càncer on la farmacogenòmica tingui un paper més destacat i estigui altament implementada en l'actualitat^{8,9,10}.

Per tal de seleccionar el tractament més adequat per a cada pacient oncològic, la farmacogenòmica planteja l'estudi tant de les mutacions somàtiques en el propi tumor com dels polimorfismes/mutacions en la línia germinal. Algunes de les mutacions tumorals s'utilitzen en la pràctica clínica diària a causa de la seva correlació amb la resposta antitumoral a diferents tractaments. És el cas de les mutacions activadores dels oncogens *RAS* (*KRAS* o *NRAS*) per a la selecció del tractament amb anticossos anti-EGFR (cetuximab o panitumumab) en pacients amb càncer colorectal metastàtic¹¹. Si el tumor presenta mutacions en aquests gens, el tractament amb anti-EGFR no seria efectiu. De forma complementària, polimorfismes en gens que codifiquen proteïnes diana o enzims involucrats en la farmacocinètica poden alterar l'expressió de la proteïna codificada i/o la seva funcionalitat. Per exemple, el polimorfisme rs8175347 del gen *UGT1A1* (al·lel *UGT1A1*28*), que disminueix la transcripció d'aquest gen, és un marcador validat de toxicitat a l'irinotecan^{12,13}. La taula 1 mostra diversos biomarcadors validats per a fàrmacs àmpliament utilitzats en el maneig del pacient oncològic, tots ells de determinació obligatòria prèviament a l'administració del fàrmac corresponent.

Exemple pràctic d'implementació de la farmacogenòmica en la pràctica clínica diària: el cas del càncer colorectal

Per comprovar quina rellevància té la farmacogenòmica en oncologia veurem un exemple pràctic, en concret el d'un pacient diagnosticat d'un càncer colorectal metastàtic irreseccable. En primera línia de tractament, aquest pacient ha de ser tractat amb un esquema quimioteràpic (QT) que contingui fluoropirimidines (5-fluorouracil o capecitabina) en combinació amb oxaliplatí (esquema FOLFOX) o irinotecan (esquema FOLFIRI). La QT es pot administrar conjuntament amb un agent biològic, ja sigui un fàrmac antiangiogènec (bevacizumab) o un anticòs anti-EGFR (cetuximab o panitumumab).

La farmacogenòmica té un paper clau per decidir les dosis més adients per a un determinat esquema terapèutic. Com veieu a la taula 2, si en el tumor s'identifiquen mutacions en *RAS*, no es poden utilitzar els anticossos anti-EGFR, ja que el pacient no respondria al tractament¹¹. A més, si el pacient presenta l'al·lel *UGT1A1*28* en homozigosi, caldria considerar una reducció en la dosi d'irinotecan per disminuir el risc d'aparició de toxicitat greu¹⁴. Pel que fa a la dosi de fluoropirimidines, si el pacient és portador en heterozigosi de mutacions en el gen *DPYD* caldria considerar una reducció del 25-50% en la dosi de fluoropirimidina, mentre que si és portador en homozigosi caldria considerar un tractament alternatiu¹⁵. Recentment, l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEMPS) ha publicat una alerta recomanant la genotipificació de la *DPYD* abans de prescriure una fluoropirimidina i ajustar-ne la dosi en funció del seu resultat¹⁶.

Taula 1. Biomarcadors d'interès per a diversos fàrmacs utilitzats en oncologia.

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

Taula 2. Biomarcadors d'interès per al maneig del càncer colorectal metastàtic.

Fàrmacs	Gen	Biomarcadors predictius	Efecte
Fluoropirimidines (5-fluorouracil i capecitabina)	<i>DPYD</i>	c.1905+1G>A (rs3918290, <i>DPYD</i> *2A, IVS14+1G>A)	Toxicitat greu
		c.2846A>T (rs67376798, D949V)	
		c.1679T>G (rs55886062, <i>DPYD</i> *13, I560S)	
		c.1236G>A (rs56038477, E412E, a l'haplotip B3)	
Irinotecan	<i>UGT1A1</i>	<i>UGT1A1</i> *28 (rs8175347)	Toxicitat greu
Anticossos anti-EGFR (cetuximab i panitumumab)	<i>KRAS</i> <i>NRAS</i>	Mutacions <i>missense</i> en els codons 12, 13, 59, 61, 117 i 146	Manca de resposta

Farmacogenòmica en altres patologies

La farmacogenòmica també té un paper destacat per a diversos fàrmacs utilitzats en altres patologies, tot i que la seva implementació és bastant inferior. La taula 3 conté alguns dels biomarcadors descrits fins ara. Alguns són de determinació obligatòria segons la fitxa tècnica, com ara l'estudi mutacional del gen *CFTR* per a la prescripció d'ivacaftor o lumacaftor, indicats per al tractament de la fibrosi quística. D'altres no són obligatoris segons la fitxa tècnica, però poden comportar conseqüències greus, com ara l'ús de codeïna en pacients metabolitzadors ultraràpids del CYP2D6, que va suscitar la publicació d'una alerta de l'AEMPS¹⁷. Això es deu al fet que la codeïna es metabolitza a

morfina a través del CYP2D6. En el cas que el pacient sigui metabolitzador ultraràpid del CYP2D6, s'incrementa substancialment la probabilitat d'intoxicació per morfina, que pot ser greu i, fins i tot, letal, particularment en pacients pediàtrics. Per aquest motiu, es recomana evitar l'ús de codeïna en pacients menors de 12 anys. L'activitat enzimàtica del CYP2D6 també és rellevant en el metabolisme de diversos fàrmacs antidepressius (tant inhibidors selectius de la recaptació de la serotonina com antidepressius tricíclics) i neurolèptics. Altres enzims, com ara el CYP2C19 i el CYP1A2, també són rellevants per al metabolisme d'aquests fàrmacs. Així, doncs, l'activitat del CYP2D6 és rellevant per al metabolisme de risperidona, aripirazole, haloperidol, paroxetina, fluoxetina, etc., la del CYP2C19 afecta el metabolisme de citalopram, sertralina, etc., i la del CYP1A2 és important per al metabolisme de clozapina i olanzapina, entre d'altres.

Taula 3. Biomarcadors d'interès per a diversos fàrmacs no oncològics.

Fàrmacs	Indicació	Biomarcadors
Clopidogrel	Síndrome coronària aguda	Activitat de l'enzim CYP2C19
Azatioprina	Artritis reumatoide Malaltia inflamatòria intestinal	Activitat de l'enzim TPMT
Ivacaftor, lumacaftor	Fibrosi quística	Mutacions en el gen <i>CFTR</i>
Inhibidors selectius de la recaptació de serotonina (ISRS)	Depressió major	Activitat dels enzims CYP2C9, CYP2C19 i CYP2D6
Neurolèptics	Esquizofrènia, trastorns bipolars	Activitat dels enzims CYP1A2, CYP2C19 i CYP2D6
Carbamazepina	Crisis epilèptiques	HLA-B*1502
Acenocumarol, warfarina	Profilaxi/tractament de tromboembolismes	Variants als gens <i>CYP2C19</i> , <i>VKORC1</i> , <i>CYP4F2</i>
Abacavir	Tractament antiretroviral	HLA-B*5701
Codeïna	Tos - analgèsia	Activitat de l'enzim CYP2D6
Simvastatina	Hipercolesterolèmia	rs4149056 (<i>SLCO1B1</i>)

Taula 4. Teràpies avançades autoritzades per la Comissió Europea.

Medicament	Data d'autorització	Tipus de teràpia	Indicació	Estat actual
ChondroCelect®	2009	Enginyeria de teixits	Reparació de lesions de cartílag	Retirada de l'autorització
Glybera®	2012	Teràpia gènica	Dèficit de proteïna lipasa hereditària	Retirada de l'autorització
MACI®	2013	Enginyeria de teixits	Reparació de lesions de cartílag	Retirada de l'autorització
Provenge®	2013	Teràpia cel·lular	Càncer de pròstata metastàtic resistent a castració	Retirada de l'autorització
Holoclax®	2015	Enginyeria de teixits	Cremades oculars per agents químics o físics	Decisió de no finançament
Imlygic®	2015	Teràpia gènica	Melanoma irreseccable metastàtic	Decisió de no finançament
Strimvelis®	2015	Teràpia gènica	ADA-SCID*	No disponible actualment
Zalmoxis®	2015	Teràpia cel·lular	Tractament adjuvant en el trasplantament de cèl·lules mare hematopoètiques	Decisió de no finançament
Spherox®	2017	Enginyeria de teixits	Reparació de lesions de cartílag	No disponible actualment
Alofisel®	2018	Teràpia cel·lular	Fístules perianals complexes en pacients amb malaltia de Crohn	Comercialitzat a Espanya
Kymriah®	2018	Teràpia gènica	Leucèmia limfoblàstica aguda de cèl·lules B. Limfoma B difús de cèl·lules grans	Comercialitzat a Espanya
Yescarta®	2018	Teràpia gènica	Limfoma B difús de cèl·lules grans. Limfoma B primari mediastínic de cèl·lules grans	Comercialitzat a Espanya
Luxturna®	2018	Teràpia gènica	Distròfia retinal	No disponible actualment
Zynteglo®	2019	Teràpia gènica	Talassèmia beta dependent de transfusió	No disponible actualment
Zolgensma®	2020	Teràpia gènica	Atròfia muscular espinal	No disponible actualment

*Immunodeficiència combinada greu deguda al dèficit d'adenosina deaminasa.

Teràpies avançades

Les teràpies avançades són una categoria de productes biològics que en la majoria de casos requereixen un desenvolupament clínic extens i complex. Malgrat que es tracta de teràpies innovadores, des de fa dècades es preveu la possibilitat de transferir material genètic per curar una malaltia causada per la mutació d'un gen concret. El retard entre aquest concepte teòric, que va sorgir a mitjans del segle XX, fins a l'autorització de la primera teràpia avançada el 2009, posa de manifest els múltiples reptes que s'han hagut de sobrepassar al llarg del temps: reptes científics i tècnics, sobrevinguts per la mateixa naturalesa de les teràpies avançades, així com d'àmbit regulador.

En paral·lel a la realització dels primers assaigs clínic es va desenvolupar el Reglament Europeu 1394/2007 sobre medicaments de teràpia avançada, pel qual es modifica la Directiva 2001/83/CE i el Reglament (CE) 726/2004⁶. És en aquest marc legal on es defineixen les quatre categories següents: la teràpia gènica, la teràpia de cèl·lules somàtiques, la teràpia d'enginyeria de teixits i els medicaments combinats de teràpies avançades.

Teràpia gènica

Per tal que un medicament es consideri una teràpia gènica ha de presentar les característiques següents:

- Estar constituït o incloure un àcid nucleic recombinant que s'administri a un pacient amb l'objectiu de regular, reparar, substituir, afegir o eliminar una seqüència gènica.
- L'efecte del medicament depèn directament de la seqüència de l'àcid nucleic recombinant o del producte que se'n derivi (la proteïna o enzim que se'n tradueix) i aquest pot ser terapèutic, profilàctic o diagnòstic.

En la majoria dels casos, el vehicle que s'utilitza per a l'administració de la teràpia gènica és un vector viral. Aquest vector utilitza la capacitat infectiva dels virus per transduir el gen terapèutic al seu lloc d'acció. Aquesta transducció es pot realitzar amb una infusió directa al pacient (*in vivo*), o bé fora de l'organisme humà (*ex vivo*) per a després infondre'l.

A Europa, s'han autoritzat 8 teràpies gèniques, de les quals dues estan disponibles a Espanya: el tisagenlecleucel (de nom comercial Kymriah[®]) i l'axicabtagen ciloleucel (de nom comercial Yescarta[®]), ambdós anomenats medicaments CAR-T^{18,19}. El Kymriah[®] i el Yescarta[®] són dues teràpies que contenen limfòcits T del mateix pacient manipulats prèviament *ex vivo* per tal que expressin, a la seva membrana, un receptor quimèric o CAR. Aquest receptor permet identificar l'antigen limfocitari CD19 d'aquelles cèl·lules que l'expressen i així exercir el seu efecte antineoplàstic. Les dues teràpies CAR-T han estat autoritzades a Europa per al tractament de malalties oncohematològiques, com alguns limfomes, i la leucèmia limfoblàstica aguda.

Teràpia cel·lular somàtica

Per tal que un medicament es consideri una teràpia de cèl·lules somàtiques ha de presentar les característiques següents:

- Contenir o estar constituït per cèl·lules o teixits que s'han manipulat substancialment de tal manera que s'han alterat les seves característiques biològiques, funcions fisiològiques o propietats estructurals originals per al seu ús clínic previst.
- Contenir o estar constituït per cèl·lules o teixits que la seva funció sigui diferent en el donant que en el receptor.
- Tenir l'objectiu de tractar, prevenir o diagnosticar una malaltia mitjançant l'acció farmacològica, immunològica o metabòlica de les seves cèl·lules o teixits.

De les tres teràpies cel·lulars autoritzades a Europa, només darvadstrocel (Alofisel[®]) està disponible al nostre entorn per al tractament de les fistules perianals complexes en pacients adults amb malaltia de Crohn²⁰. El darvadstrocel és un medicament que consisteix en cèl·lules mare al·logèniques expandides d'origen mesenquimàtic obtingudes a partir del teixit adipós de donants sans. Aquestes cèl·lules tenen una funció diferent entre el donant i el receptor, i la seva activitat immunomoduladora i antiinflamatòria s'utilitza per tal de curar els teixits circumdants de la fistula.

Teràpia d'enginyeria de teixits

Es descriu com a teràpia d'enginyeria de teixits aquells productes que presentin les característiques següents:

- Contenir o estar formats per cèl·lules o teixits convenientment manipulats per enginyeria.
- Per regenerar, reemplaçar o restaurar un teixit humà.

És important destacar la diferència en l'objectiu del tractament entre la teràpia d'enginyeria de teixits respecte a la teràpia de cèl·lules somàtiques. Un producte d'enginyeria de teixits pot contenir cèl·lules o teixits d'origen humà o animal o ambdós, i poden ser tant viables com no viables.

A més, aquestes cèl·lules o aquests teixits s'han d'haver manipulat de manera substancial per tal d'obtenir característiques biològiques, funcions fisiològiques o propietats estructurals diferents a les originals per tal d'exercir l'objectiu establert. I aquestes funcions poden ser diferents entre el donant i el receptor.

Malgrat que s'han autoritzat 4 productes d'enginyeria de teixits a Europa, cap d'aquests es troba actualment disponible al nostre entorn.

Medicament combinat de teràpia avançada

És aquell medicament que es descriu de la manera següent:

- Ha d'incorporar un o més dispositius mèdics com a part integral del producte.
- Ha de contenir cèl·lules o teixits viables.
- Pot contenir cèl·lules o teixits no viables que exerceixin una funció a l'organisme humà que es consideri fonamental.

Actualment, no es disposa de cap medicament combinat disponible al nostre entorn.

La classificació d'una teràpia avançada pot ser un procés complicat i s'aconsella realitzar assessorament a l'Agència Europea del Medicament a través del seu Comitè de Teràpies Avançades o CAT²¹. La correcta classificació del producte determina de manera rellevant el desenvolupament clínic de la teràpia avançada per tal d'assolir una autorització final.

Dades actuals indiquen que hi ha més de 2.000 assaigs clínics iniciats per al desenvolupament de teràpies avançades i es pronostica que en els pròxims cinc anys es llençaran al mercat, aproximadament, 20 productes de teràpia gènica o cel·lular^{22,23}. El ritme d'incorporació d'aquestes teràpies en els pròxims anys requereix l'anticipació, preparació i planificació dels sistemes de salut per tal d'assumir els canvis assistencials, organitzatius i de gestió que permetin la incorporació d'aquella innovació disruptiva de manera segura, eficient, equitativa i sostenible. Malgrat això, un dels majors reptes amb els quals s'enfronten els sistemes de salut és que el tipus d'evidència científica generada i el cost elevat d'aquests tractaments creen un grau d'incertesa important en la presa de decisions. La gestió d'aquesta incertesa requereix l'adaptació de l'avaluació del valor aportat per les teràpies avançades a les seves peculiaritats i a la implementació de models de pagament i finançament adaptats a aquestes circumstàncies. En paral·lel, és de gran importància la realització del seguiment de resultats en salut a través de registres de pacients i tractaments. La integració dels resultats en salut als processos d'avaluació i decisió és crucial per a l'adaptació a l'accés dels medicaments en cas necessari. En aquest sentit, des del Ministeri de Sanitat s'ha creat un registre de pacients i tractaments anomenat VALTERMED per determinar el valor terapèutic en la pràctica clínica real de tractaments d'alta complexitat²⁴. L'objectiu principal és disposar d'informació òptima per a l'adequada presa de decisions. Igualment, al Servei Català de la Salut es disposa del Registre de pacients i tractaments (RPT), des de l'any 2012, a partir del qual es realitzen informes d'utilització i seguiment de resultats en salut que es poden consultar [aquí](#).

Nanomedicina

La nanotecnologia inclou aquelles àrees científiques i tècniques que utilitzen el material a una escala d'una milionèsima part d'un mil·límetre (10^{-9} metres)⁷. És a dir, permet manipular i treballar el material a escala d'àtoms i molècules, la qual cosa atorga propietats físiques i químiques diferents dels materials que es treballen a gran escala. Existeixen diferents classificacions dels nanomaterials: segons el nombre de dimensions, la seva grandària, la seva naturalesa orgànica o inorgànica i el moment en què han sorgit durant el seu desenvolupament, entre d'altres.

Una de les àrees de la nanotecnologia és la nanomedicina, que consisteix en l'aplicació de la nanotecnologia a la salut. Aprofita les millores físiques, químiques i biològiques dels materials a nanoescala. La nanomedicina té un potencial impacte en la prevenció, el diagnòstic precoç i fiable i el tractament de les malalties²⁵.

Els avenços de la nanomedicina s'han aplicat en diferents àmbits de la salut⁷:

- Biofarmàcia, amb l'alliberació de principis actius o la teràpia gènica, entre d'altres.
- Materials implantables, per a la reparació i el reemplaçament tissular i materials d'implant estructural.
- Dispositius implantables, com poden ser els dispositius per a l'avaluació i tractament o els dispositius sensorials, com per exemple, els implants coclears.
- Eines de quiròfan.
- Diagnòstic mitjançant proves genètiques o d'imatge.

La nanomedicina es pot agrupar en tres grans àrees de treball: el diagnòstic, l'alliberació controlada de fàrmacs i la medicina regenerativa²⁶.

Diagnòstic

Consisteix en el desenvolupament de sistemes d'anàlisi i d'imatges per a la detecció precoç de les malalties, la qual cosa permetria la possibilitat de tractament de la malaltia en etapes inicials.

En aquesta categoria trobem dispositius de diagnòstic *in vitro*, com les micromatrius o els bioxips d'ADN, que és un suport on es fixen una sèrie d'oligonucleòtids o fragments d'ADN per fer anàlisis simultànies de milers de gens, i els biosensors de glucosa Accu-Chek® Active System, per exemple²⁶. També trobem agents de contrast per a la realització de proves d'imatge com l'Optison®. Aquest darrer producte consisteix en microesferes que contenen perflutren, un gas que produeix un efecte de contrast per la generació d'ecos augmentats que s'utilitza en les ecografies transpulmonars^{27,28}.

Alliberació controlada de fàrmacs

És l'ús de nanopartícules com a transportadores de fàrmacs que permeten l'alliberació i actuació del principi actiu transportat en un lloc concret de l'organisme en la quantitat apropiada. Això permet minimitzar els efectes adversos, accelerar l'absorció i poder incrementar la selecció de la zona d'actuació del fàrmac en òrgans o cèl·lules específiques²⁹.

Els nanomedicaments se sotmeten al mateix procediment d'avaluació i autorització, com la resta de productes farmacèutics de la Unió Europea. En la taula 5 es descriuen exemples de nanomedicines comercialitzades^{28,30}.

Medicina regenerativa

Es focalitza en la reparació o substitució de teixits o òrgans danyats, i es basa en els mètodes que provenen de la teràpia gènica, la teràpia cel·lular i l'enginyeria de teixits, anteriorment descrits.

Taula 5. Exemples de nanofàrmacs comercialitzats ^{23,25}.

Medicament	Indicació	Substància activa i plataforma/tecnologia
Abraxane®	Càncer de mama Adenocarcinoma de pàncrees Càncer de pulmó no microcític	Suspensió col·loidal sense dissolvent de paclitaxel lligat a albúmina en forma de nanopartícula esfèrica
Caelyx®	Càncer de mama metastàtic Càncer d'ovari avançat Sarcoma de Kaposi Mieloma múltiple	Doxorubicina liposòmica pegilada
Myocet®	Càncer de mama metastàtic	Doxorubicina encapsulada en liposomes
MEPACT®	Osteosarcoma	Mifamurtida encapsulada en liposomes
Ambisome®	Micosis sistèmiques greus Micosi en pacients amb neutropènia greu Leishmaniasi visceral	Amfotericina B encapsulada en liposomes
CosmoFer®	Anèmia	Nanopartícules de ferro recobertes de dextran per a l'administració parenteral
Rapamune®	Profilaxi per al rebuig d'òrgans en pacients trasplantats renals	Partícules de sirolímús en una nanodispersió col·loidal nanocristal·lina estabilitzada per reduir la mida de la partícula
Onpattro®	Amiloidosi hereditària per transtiretina	Patisiran formulat en forma de nanopartícules lipídiques
Visudyne®	Degeneració macular associada a l'edat exsudativa amb neovascularització coroidal subfoveal predominantment clàssica Neovascularització coroidal subfoveal secundària a miopia patològica	Verteporfina liposòmica

Punts clau

La variabilitat interindividual de la resposta a un fàrmac pot implicar el fracàs terapèutic, amb conseqüències tant per al pacient com per al sistema sanitari. La resposta a la teràpia farmacològica ve determinada en bona mesura pels factors genètics, els quals expliquen gran part d'aquesta variabilitat.

La farmacogenòmica estudia la influència de les variacions en l'ADN i l'ARN en la resposta farmacològica, amb l'objectiu d'identificar biomarcadors de resposta i/o toxicitat que permetin contribuir a la individualització de la teràpia i a un ús més cost-efectiu dels medicaments. Atès que el càncer es considera una malaltia de base genètica, la farmacogenòmica té un paper important i està altament implementada en aquest àmbit.

Les teràpies avançades són medicaments dirigits específicament a millorar l'expressió d'un gen determinat (teràpia gènica), o bé a diagnosticar, prevenir o tractar una patologia mitjançant cèl·lules (teràpia cel·lular) o amb la reparació de teixits (enginyeria tissular). El desenvolupament clínic i l'autorització de les teràpies avançades són procediments complexos, raó per la qual s'aconsella l'assessorament al Comitè de Teràpies Avançades de l'EMA.

La nanomedicina és l'ús de la nanotecnologia en l'àmbit de la salut. Aprofita les millores físiques, químiques i biològiques dels materials a nanoescala per a la prevenció, diagnòstic i tractament de malalties. La nanomedicina la podem utilitzar per al diagnòstic en els sistemes d'anàlisi o d'imatge, en l'alliberació de fàrmacs i en la medicina regenerativa.

El ritme d'incorporació d'aquestes teràpies en els pròxims anys requereix l'anticipació, preparació i planificació dels sistemes de salut per tal d'assumir els canvis assistencials, organitzatius i de gestió que permetin la seva incorporació de manera segura, eficient, equitativa i sostenible.

Bibliografia

1. Kohler S. Precision medicine - moving away from one-size-fits-all. *Acad Sci South Africa*. 2018;14(3):12-5.
2. Relling M V, Evans WE. Pharmacogenomics in the clinic. *Nature*. 2015 Oct;526(7573):343-50.
3. Hockings JK, Pasternak AL, Erwin AL, Mason NT, Eng C, Hicks JK. Pharmacogenomics: An evolving clinical tool for precision medicine. *Cleve Clin J Med*. 2020;87(2):91-9.
4. König IR, Fuchs O, Hansen G, von Mutius E, Kopp M V. What is precision medicine? *Eur Respir J*. 2017;50(4):1-12.
5. ICH. ICH Topic E15 Definitions for genomic biomarkers, pharmacogenomics, pharmacogenetics, genomic data and sample coding categories. ICH Top E15 Defin genomic biomarkers, pharmacogenomics, pharmacogenetics, genomic data sample coding Categ [Internet]. 2007. Data de consulta octubre 2017. Disponible a: <http://www.emea.europa.eu>
6. European Union. Regulation EC No 1394/2007 of the European Parliament and of the Council on advanced therapy medicinal products and amending Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004. [Internet]. 2007. Data de consulta octubre 2020. Disponible a: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2007:324:0121:0137:en:PDF>
7. Morales C. Nanotecnología en Medicina. Vol. 4, UBO Health Journal. 2017. 44-46 p.
8. Rodríguez-Vicente AE, Lumbrales E, Hernández JM, Martín M, Calles A, Otín CL, et al. Pharmacogenetics and pharmacogenomics as tools in cancer therapy. *Drug Metab Pers Ther*. 2016 Jan;31(1).
9. Hertz DL, Rae J. Pharmacogenetics of Cancer Drugs. *Annu Rev Med*. 2015 Jan;66(1):65-81.
10. Carr DF, Turner RM, Pirmohamed M. Pharmacogenomics of anticancer drugs: Personalising the choice and dose to manage drug response. *Br J Clin Pharmacol*. 2020;362(March):1-19.
11. Allegra CJ, Jessup JM, Somerfield MR, Hamilton SR, Hammond EH, Hayes DF, et al. American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: testing for KRAS gene mutations in patients with metastatic colorectal carcinoma to predict response to anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody therapy. *J Clin Oncol*. 2009 Apr;27(12):2091-6.
12. Marcuello E, Altés A, Menoyo A, Del Rio E, Gómez-Pardo M, Baiget M. UGT1A1 gene variations and irinotecan treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2004 Aug;91(4):678-82.
13. Rouits E, Boisdrón-Celle M, Dumont A, Guérin O, Morel A, Gamelin E. Relevance of different UGT1A1 polymorphisms in irinotecan-induced toxicity: a molecular and clinical study of 75 patients. *Clin Cancer Res*. 2004 Aug;10(15):5151-9.
14. Marcuello E, Páez D, Paré L, Salazar J, Sebío A, del Rio E, et al. A genotype-directed phase I-HV dose-finding study of irinotecan in combination with fluorouracil/leucovorin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2011 Jun;105(1):53-7.
15. Henricks LM, Opdam FL, Beijnen JH, Cats A, Schellens JHM. DPYD genotype-guided dose individualization to improve patient safety of fluoropyrimidine therapy: call for a drug label update. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2017 Dec;28(12):2915-22.
16. Nota de seguridad de la AEMPS (Referencia: MUH (FV) 8/2020). Fluorouracilo, capecitabina, tegafur y flucitosina en pacientes con déficit de dihidropirimidina deshidrogenasa. Data de consulta octubre 2020. Disponible a: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2020/docs/NL_MUH_FV-8-2020-Fluorouracilo.pdf?x27361.
17. Recomendaciones del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo-PRAC. Codeína: Nuevas restricciones de uso como antitusígeno en Pediatría. Data de consulta octubre 2020. Disponible a: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano-3/seguridad-1/2015/ni-muh_fv_03-codeina/
18. EMA - European Medicines Agency. Anexo I ficha técnica o resumen de las características del producto: Kymriah. 2019;1-27.
19. EMA - European Medicines Agency. Anexo I ficha técnica o resumen de las características del producto: Yescarta. 2019;1-27.
20. EMA - European Medicines Agency. Anexo I ficha técnica o resumen de las características del producto: Alofisel. 2018.
21. Therapies A. Reflection paper on classification of advanced therapy medicinal products Reflection paper on classification of Advanced Therapy Medicinal Products Table of contents. *Therapy*. 2012;44(April):1-19.
22. Massachusetts Institute of Technology. MIT NEWDIGS Research Brief. Projections from the existing pipeline of cell and gene therapies: Launches and patient numbers. 2018.
23. Alliance for Regenerative Medicine. Clinical Trials in Europe: Recent Trends in Atmp Development. 2019;(October):13. Data de consulta octubre 2020. Disponible a: www.alliancerm.org
24. Ministerio de Sanidad C y BS. Preguntas y respuestas frecuentes sobre el sistema de información para determinar el valor terapéutico en la práctica clínica real de los medicamentos de alto impacto sanitario y económico en el Sistema Nacional de Salud (VALTERMED). 2019;1-9.
25. Boisseau P, Loubaton B. Nanomedicine, nanotechnology in medicine. *Comptes Rendus Phys [Internet]*. 2011;12(7):620-36.
26. González JM, López M, Ruiz G. Informe de vigilancia tecnológica en nanomedicina. *Circ innovación en Biotecnol*. 2007;123.
27. European Medicines Agency (EMA). Optison. Ficha técnica o resumen de las características del producto. *Agencia Eur Medicam*. 2008;1-33.
28. Anselmo AC, Mitragotri S. Nanoparticles in the clinic: An update. *Bioeng Transl Med*. 2019;4(3):1-16.
29. EUON - European Union Observatory for nanomaterials [Internet]. Data de consulta octubre 2020. Disponible a: <https://euon.echa.europa.eu/es/how-are-nanomaterials-used>
30. EUON - European Union Observatory for nanomaterials [Internet]. Data de consulta octubre 2020. Disponible a: <https://euon.echa.europa.eu/es/nanomaterials-on-the-eu-market>

Data de redacció: **Octubre 2020**

En el pròxim número: **Profilaxi de la malària en viatgers**

Butlletí d'Informació Terapèutica del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya

Direcció: Marta Chandre

Subdirecció: Pilar López

Coordinació editorial: Laura Diego i Laia Robert

Coordinació de la Comissió d'Informació Terapèutica: Núria Escoda

Comitè científic: Jordi Camarasa, Laura Diego, Núria Escoda, Francesc de B. Ferrer, Pilar López, Roser Llop, Josep Manuel Llop, Rosa Madríguez, Eduardo L. Mariño, Carlos Martín, Andrea Molina, Eva Martínez, Alba Prat, Manel Rabanal, Laia Robert, Mónica Sanmartín, Amelia Troncoso, Laura Villamarín, Noemí Villén

Secretaria Tècnica: Ester Saperas

Suport tècnic: CedimCat

ISSN: 1579-9441

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud a:

Secretaria Tècnica de la Comissió d'Informació Terapèutica

Gerència de Prestacions Farmacèutiques i Accés al Medicament

Travessera de les Corts, 131-159, 08007 Barcelona

Es poden consultar tots els números publicats des de l'any 1999 a:

<http://medicaments.gencat.cat/ca/professionals/butlletins/butlleti-d-informacio-terapeutica-bit/>

<http://medicaments.gencat.cat/ca>

