Medicina Personalizada
O que são medicamentos personalizados?

Gilberto Castañeda-Hernández, Ph.D.

Departamento de Farmacologia
Centro de Investigação e de Estudos Avançados
do Instituto Politécnico Nacional
Cidade do México

Cinvestav

United Patients
Online academy

CATALYST
Consulting Group

Declaração de possíveis conflitos de interesse

- Investigador Titular no Centro de Investigação e Estudos Avançados do Instituto Politécnico Nacional do México.

- Participei em estudos, dei consultorias e conferências com patricínio de:

  Abbott, Abbvie, Alcon, Aspen, Astra-Zéneca, Bayer, Concordia, Eli Lilly, Galderma, Grünenthal, Liomont, Medix, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Sandoz, Sanofi-Aventis, Silanes, Sophía, Takeda, UCB.

- Não tenho sociedade ou vínculos empregatícios em nenhuma destas companhias nem possuo ações de nenhuma delas.

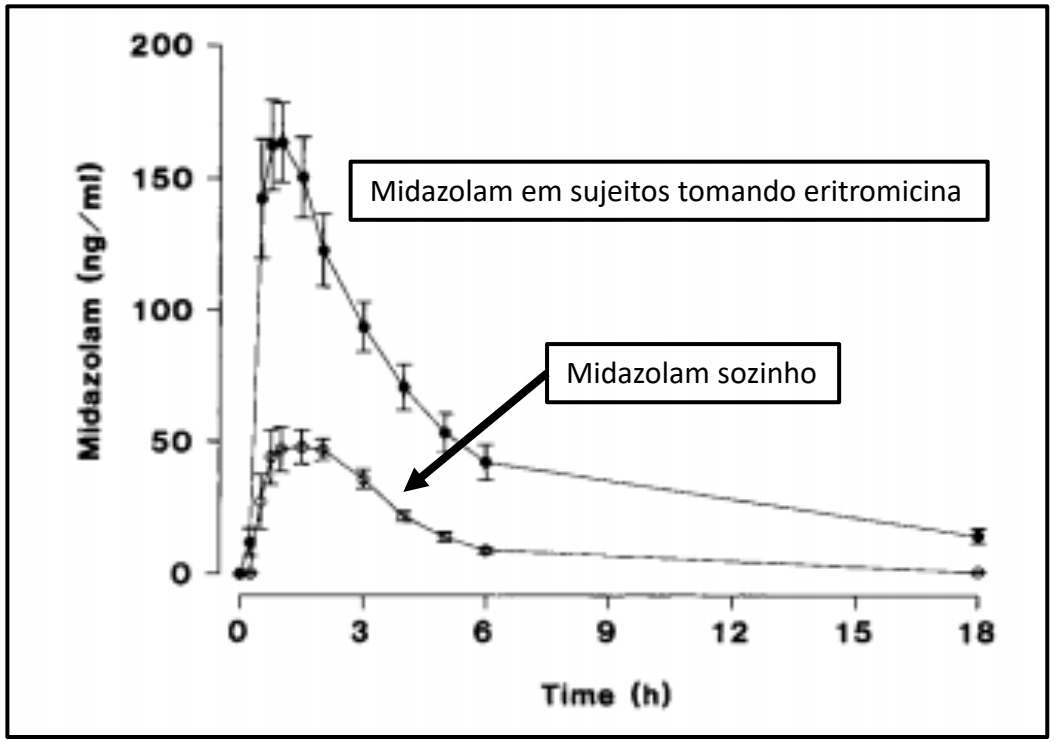
Por que medicina personalizada?
Porque nem todos reagimos da mesma maneira

E com os medicamentos?

Deve-se entender como surtem efeito para usá-los da melhor maneira possível

Personalizar nem sempre requer tecnologia sofisticada: Evitar interações

Interação midazolam-eritromicina
Sedação excessiva



Olkkola et al. Clinical Pharmacology and Therapeutics 1993; 53: 298-305

Alguns medicamentos interagem entre si.

Cuidado com as interações medicamentosas!

Cada paciente toma medicamentos diferentes.

Personalizar.

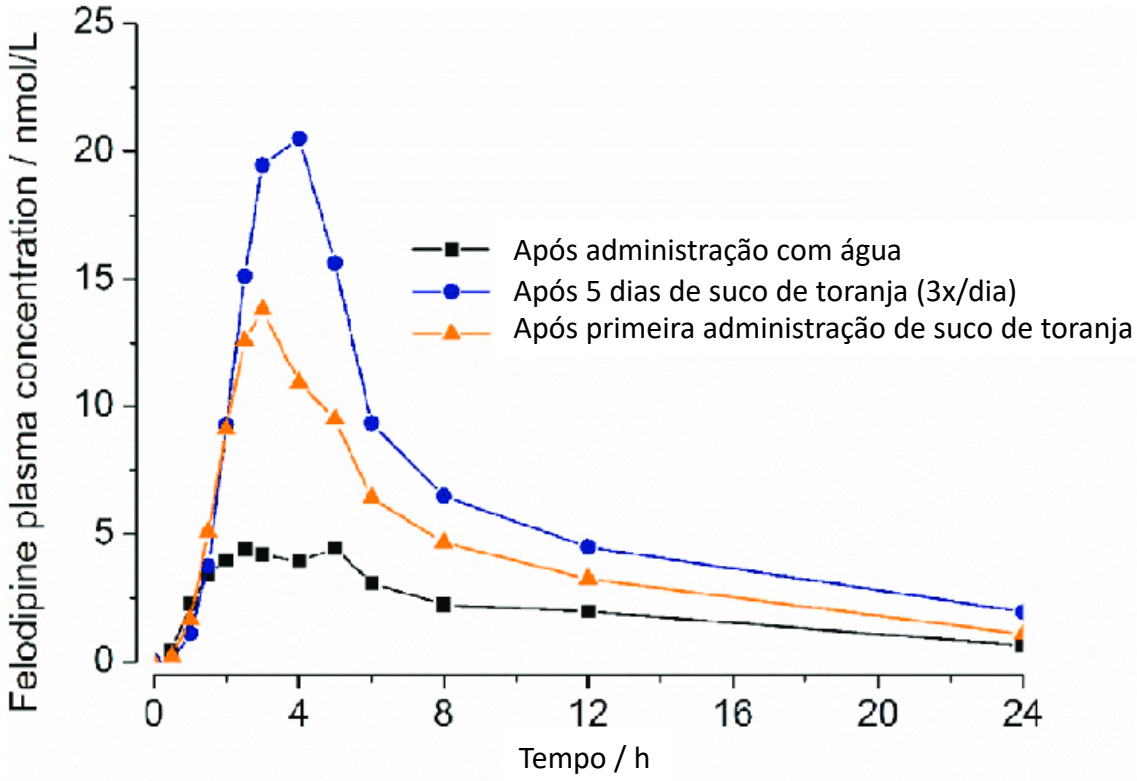
Preguntar quais medicamentos toma.

Neste caso, se o paciente toma eritromicina usar um sedativo diferente do midazolam ou reduzir a dose de midazolam.

Si o paciente requer midazolam, usar um antibiótico que não seja eritromicina.

Interações entre medicamentos e alimentos

Interação felodipina-toranja
Hipotensão



Koziolek et al. Eur J. Pharmaceutical Sciences 2019; 134: 31-59

Alguns medicamentos interagem com alguns alimentos.

Cuidado com as interações!

Cada paciente consome alimentos diferentes.

Personalizar.

Perguntar se possui uma dieta especial.

Neste caso, se o paciente toma felodipina, oriente que evite a toranja durante o tratamento.

Cuidado com medicação e dieta

Felodipina	Aumento da bioavaliabilidade	Hipertensão, Taquicardia	Evitar combinação
Nisoldipina	Aumento da bioavaliabilidade	Hipertensão, Taquicardia	Evitar combinação
Nicardipina	Aumento da bioavaliabilidade	Hipertensão, Taquicardia	Evitar combinação
Moduladores CNS			
Diazepam	Aumento da bioavaliabilidade	Depressão CNS aumentada	Evitar combinação
Triazolam	Aumento da bioavaliabilidade	Depressão CNS aumentada	Evitar combinação
Midazolam	Aumento da bioavaliabilidade	Depressão CNS aumentada	Evitar combinação
Imunosupressores			
Cyclosporina	Aumento da bioavaliabilidade	Nephrotoxicidade, hipertensão, toxicidade cerebral	Evitar combinação
Inibidor da Protease do HIV			
Saquinavir	Aumento da bioavaliabilidade	Efeitos adversos aumentados	Evitar combinação
Antiarritmia			
Amiodarone	Bloqueio da formação de metabólitos	Arritmias	Evitar combinação

Dahan & Altman. European Journal of Clinical Nutrition 2004; 58: 1-9

Uso da genética para personalizar a dose

Archives of Medical Research 43 (2012) 283–287

CYP3A5 Polymorphism in Mexican Renal Transplant Recipients and its Association with Tacrolimus Dosing

Pilar García-Roca,[a] Mara Medeiros,[a] Herlinda Reyes,[a] Benjamín Antonio Rodríguez-Espino,[a] Josefina Alberú,[b] Lourdes Ortiz,[a] Mayela Vásquez-Perdomo,[a] Guillermo Elizondo,[c] Luis Eduardo Morales-Buenrostro,[b] Eduardo Mancilla Urrea,[d] and Gilberto Castañeda-Hernández[e]

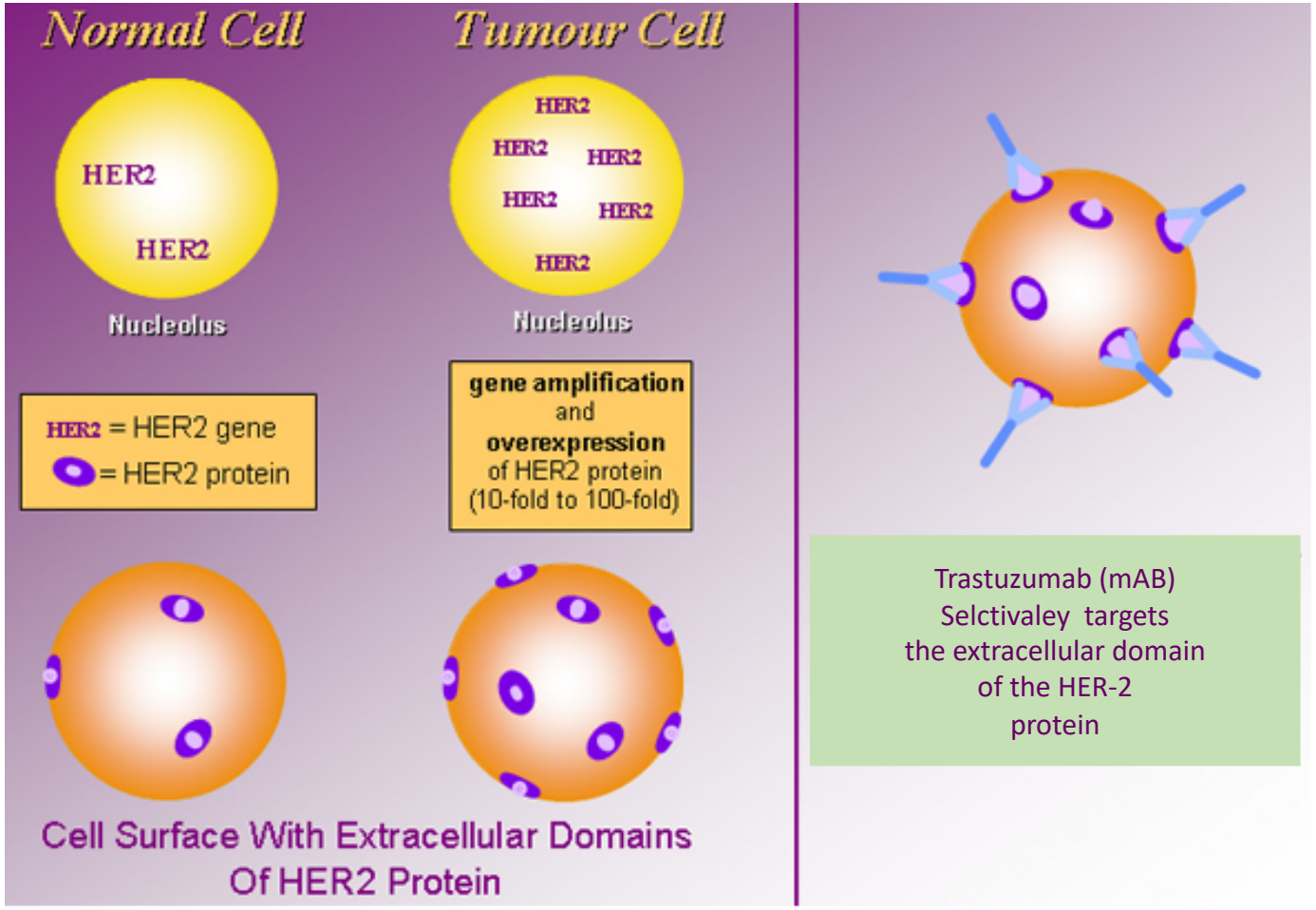
MÉDIA DE DOSAGEM

	*CYP3A5 *1/*1*	*CYP3A5 *1/*3*	*CYP3A5 *3/*3*
Crianças (menores de 18 anos)	0.17 mg/kg/dia	0.14 mg/kg/dia	0.07 mg/kg/dia
Adultos (18 anos ou mais)	0.16 mg/kg/dia	0.12 mg/kg/dia	0.07 mg/kg/dia

Os pacientes que apresentam o genótipo CYP3A5 *3/*3, que não inibe o tacrolimus no primeiro passo, requer aproximadamente a metade da dose em comparação com os genótipos CYP3A5 *1/*1 e CYP3A5 *1/*3, que sim inibem.
A dosagem por genótipo permite alcançar as concentrações objetivo desde uma etapa inicial, conseguindo eficácia e diminuindo as reações adversas.

Uso da genética para escolher o medicamento

Terapia dirigida a HER-2: Receptor a Fator de Crescimento Epidermal 2



Existem vários tipos de câncer de mama. O tratamento depende do tipo.

Se se trata de un câncer de mama HER-2 positivo, o trastuzumab é um tratamento efetivo. O câncer de mama HER-2 positivo representa entre 20% e 25% das neoplasias mamarias.

No entanto, se não é um câncer de mama HER-2 positivo, o tratamento com trastuzumab não serve de nada.

Provas genéticas de diagnóstico antes de determinar o tratamento.

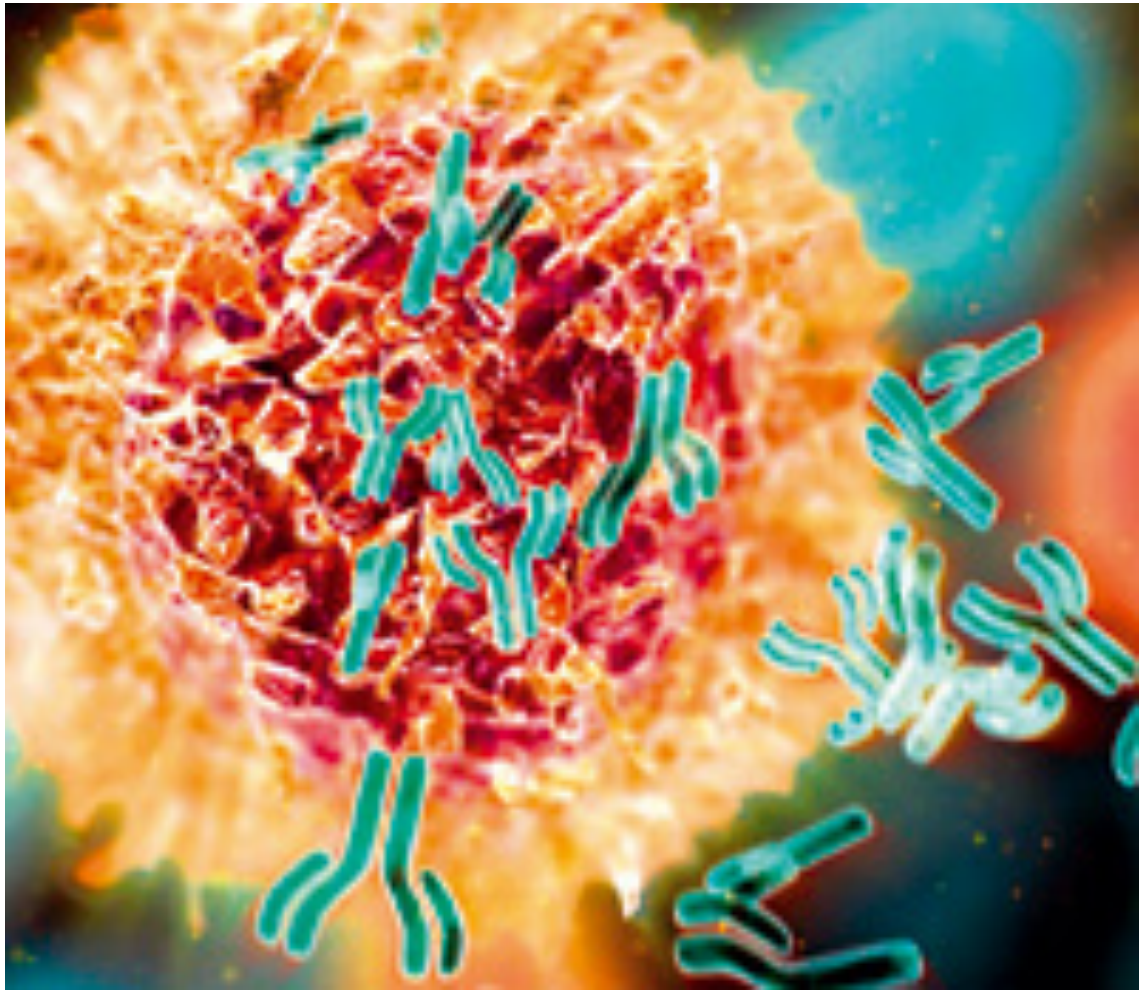
http://www.bccancer.bc.ca/HPI/Nursing/Education/breastcancer/treatmentoptions/systemic.htm#herceptin

Marcadores tumorais e personalização do tratamento

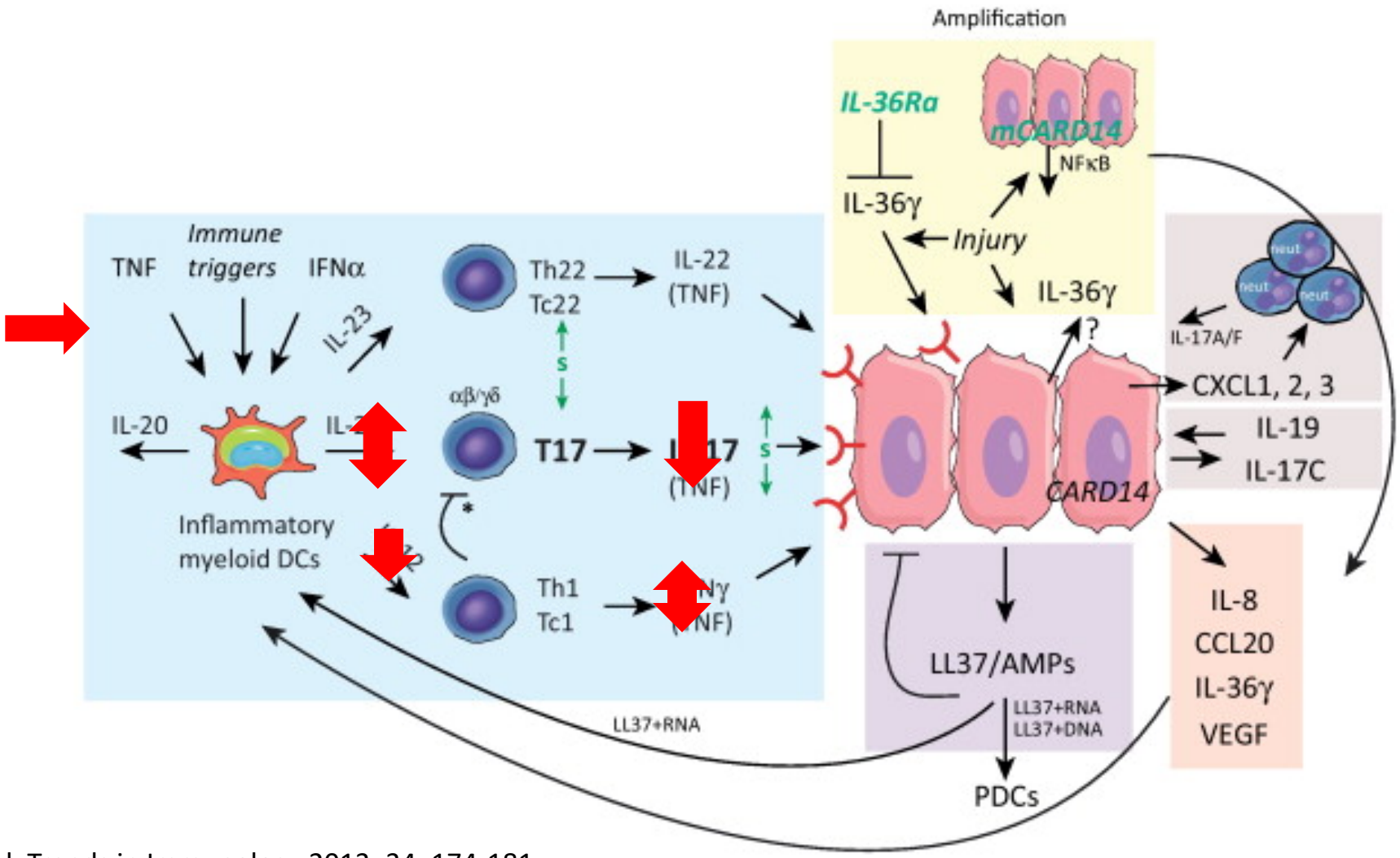
Nome de Diagnóstico	PMA / 510 (k) / HDE	Fabricante de Diagnóstico	Indicação (ões) Nome comercial (genérico) - NDA / BLA
BRACAnalysis CDx	P140020 / S016 P140020 / S019 P140020 / S020	Myriad Genetic Laboratories, Inc.	Câncer de mama • Lynparza (olaparibe) - NDA 208558 • Talzenna (talazoparib) - NDA 211651 Cancro do ovário • Lynparza (olaparibe) - NDA 208558 • Rubraca (rucaparib) - NDA 209115 Câncer de pâncreas • Lynparza (olaparibe) - NDA 208558 Câncer de próstata resistente à castração metastático (mCRPC) • Lynparza (olaparibe) - NDA 208558
Kit therascreen EGFR RGQ PCR	P120022 / S018	Qiagen Manchester, Ltd.	Câncer de pulmão de células não pequenas • Iressa (gefitinib) - NDA 206995 • Gilotrif (afatinib) - NDA 201292 • Vizimpro (dacomitinibe) - NDA 211288
Teste de mutação cobas EGFR v2	P120019 / S019 P120019 / S031	Roche Molecular Systems, Inc.	Câncer de pulmão de células não pequenas (plasma) • Tarceva (erlotinibe) - NDA 021743 • Tagrisso (osimertinibe) - NDA 208065 • Iressa (gefitinib) - NDA 206995

https://www.fda.gov/medical-devices/vitro-diagnostics/list-cleared-or-approved-companion-diagnostic-devices-vitro-and-imaging-tools

Personalização do tratamento com anticorpos monoclonais: As novas perspectivas



Comunicacão intercelular na inflamacão crônica: Psoriase



Lowes et al. Trends in Immunology 2013; 34: 174-181

Anticorpos monoclonais para psoríase

Table II: Breakdown of Monoclonal Antibody Nomenclature for Psoriatic Arthritis (PsA).

Name (approval year)	Prefix	Substem A	Substem B	Suffix	Trade Name	Drug Class
Infliximab (1998)	Inf	li	xi	mab	Remicade	TNF-i
Adalimumab (2002)	Ada	lim	u	mab	Humira	TNF-i
Certolizumab (2008)	Certo	li	zu	mab	Cimzia	TNF-i
Golimumab (2009)	Go	lim	u	mab	Simponi	TNF-i
Secukinumab (2015)	Secu	kin	u	mab	Cosentyx	IL-17i
Ixekizumab (2016)	Ixe	ki	zu	mab	Taltz	IL-17i
Brodalumab (2017)	Broda	l	u	mab	Siliq	IL-17i
Ustekinumab (2009)	Uste	kin	u	mab	Stelara	IL-12/23i
Risankizumab (2019)	Risan	ki	zu	mab	Skyrizi	IL-23i
Guselkumab (2017)	Gusel	k	u	mab	Tremfya	IL-23i
Tildrakizumab (2018)	Tildra	ki	zu	mab	Ilumya	IL-23i

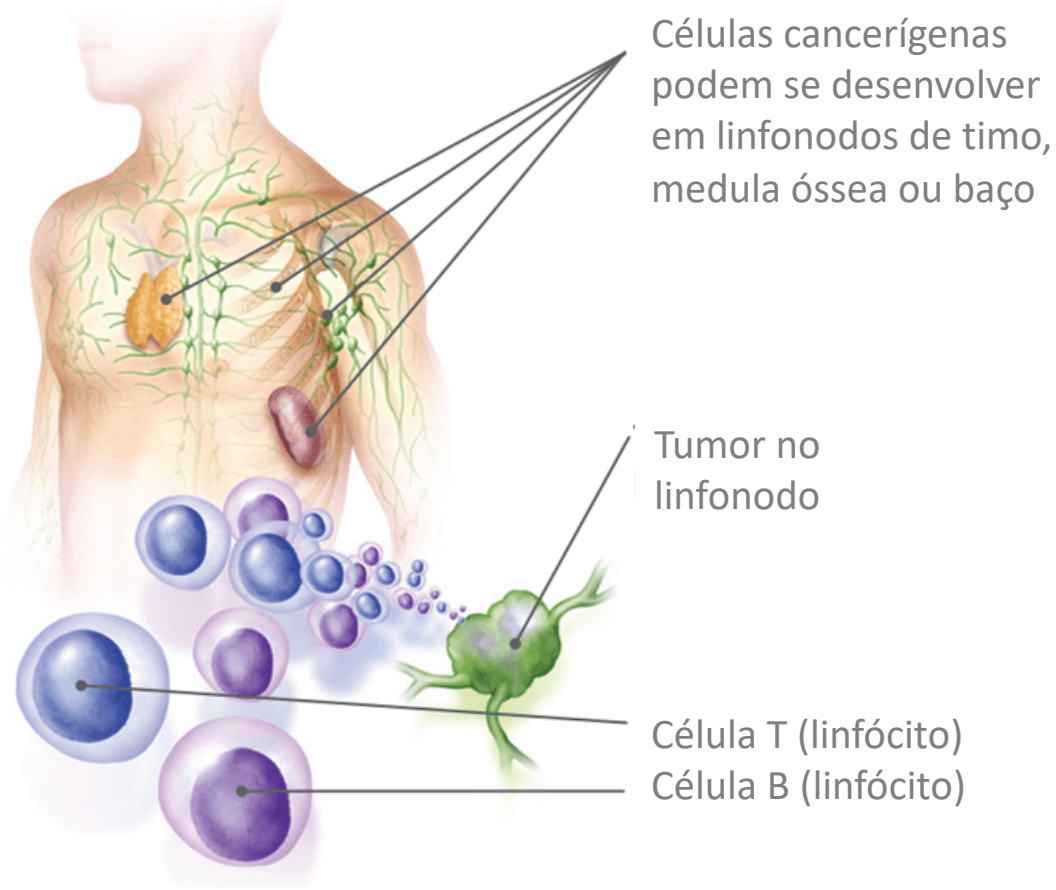
https://www.practicalpainmanagement.com/treatments/pharmacological/new-biological-agents-psoriatic-arthritis-monoclonal-antibody-primer

Personalização do tratamento de psoríase

- Embora as manifestações de psoríase sejam semelhantes em todas as pessoas com a doença, o mecanismo pelo qual ocorre inflamação crônica não é o mesmo em todos os pacientes;
- Portanto, nem todos os pacientes se beneficiam do mesmo tratamento;
- Ter uma variedade de anticorpos monoclonais com diferentes mecanismos de ação permite atacar diferentes alvos moleculares;
- Alguns pacientes se beneficiam mais do bloqueio de TNF, outros do bloqueio il-12, IL-17 ou IL-23;
- Atualmente estamos aprendendo a personalizar esses tratamentos para o maior benefício dos pacientes;
- Procure por marcadores que nos digam qual seria o tratamento que teria a melhor relação benefício/risco em um determinado paciente.

Novas perspectivas para a personalização do tratamento de Linfoma

Linfoma (Câncer de linfócitos)



Linfoma No Hodgkin

Tratamento habitual R-CHOP.
Consiste em um anticorpo monoclonal, o Rituximab, somado à quimioterapia.
Porém nem todos os pacientes são iguais.
Nem todos os pacientes respondem bem ao tratamento com R-CHOP.
Estes resultados mostram que um tratamento padrão não é adequado.
Deve-se personalizar.

Linfoma No-Hodgkin: Nichos que ainda não tem sido cobertos. Necessidade de novos tratamentos

Linfoma No-Hodgkin (Non-Hodgkin Lymphoma; NHL)

- Estima-se que é o 7º cáncer mais frequente nos EUA com aproximadamente 74.200 casos em 2019. Apesar dos avanços em seu tratamento, estima-se que em 2019 faleceram 19.970 pacientes desta doença nos EUA[1,2]

Linfoma Difuso de Linfocitos B Grandes (Diffuse Large B-Cell Lymphoma; DLBCL)

- DLBCL, um subtipo de NHL, representa aproximadamente 40% dos casos de linfoma a nível global. [3–5]
- DLBCL é uma doença agressiva com uma expectativa de vida de semanas a meses se não tratada[6]
- A maioria dos pacientes (aprox. 60%) se curam. Mas ~30–40% dos pacientes são resistentes ou recaem. A maioria das recaídas ocorrem durante os 2 primeiros anos após o tratamiento[7]

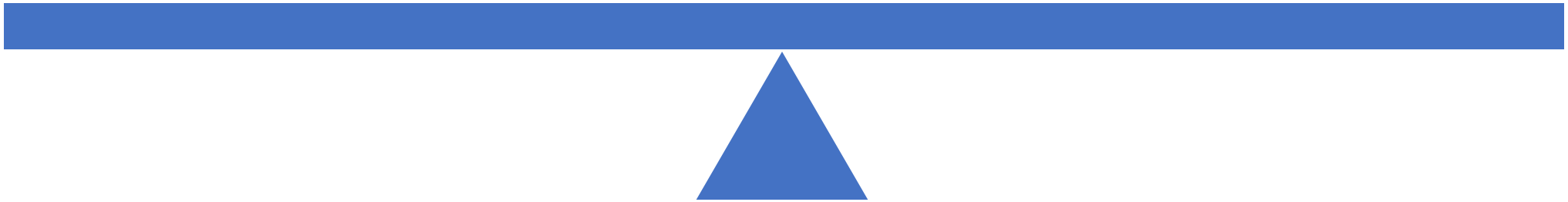
Linfoma Folicular (Follicular Lymphoma; FL)

- FL é uma forma indolente de NHL, representando aproximadamente 22% dos novos casos.[5] FL se caracteriza por recaídas repetidas. Cada recaída aumenta a resistência à quimioterapia[8]

1. American Cancer Society; https://cancerstatisticscenter.cancer.org/#/; accessed June 12, 2019; 2. American Cancer Society; http://www.cancer.org/cancer/non-hodgkinlymphoma/detailedguide/non-hodgkin-lymphoma-key-statistics; accessed June 12, 2019; 3. Tilly H, et al. Ann Oncol. 2015;26(Suppl 5):v116-125; 4. Stewart BW, Wild CP. World Cancer Report 2014; http://publications.iarc.fr/Non-Series-Publications/World-Cancer-Reports/World-Cancer-Report-2014; accessed June 12, 2019; 5. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. Blood. 1997;89:3909-3918; 6. Cultrera JL, et al. Cancer Control. 2012;9:204-213; 7. Sehn LH, Gascoyne RD. Blood. 2015;125:22-32; 8. Montoto S, et al. Ann Oncol. 2002;13:523-530

Necessidade de novos tratamentos de NHL!

Eficácia **Segurança**



A arte de prescrever consiste em estabelecer
uma correta relação benefício/risco

Organização Mundial da Saúde. Guia da Boa Prescrição https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2012/Guia-de-la-buena-prescripcion-OMS.pdf
Acesso 7 de novembro de 2020

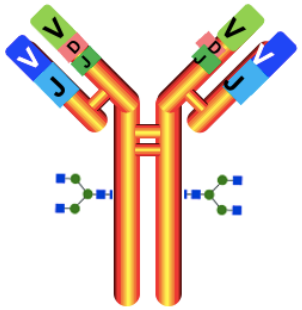
Anticorpos monoclonais para linfoma no Hodgkin

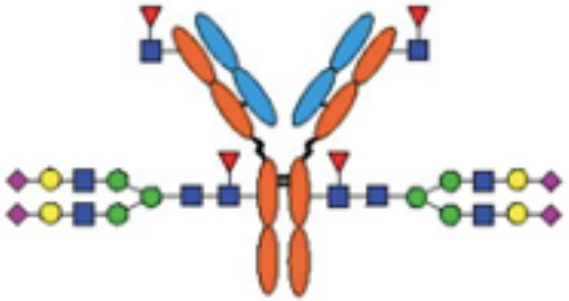
- Rituximab: anticorpo antiCD20
- Obinutuzumab: anticorpo antiCD20 com glicoengenharia
- Glofitamab: anticorpo biespecífico antiCD3xCD20 1:2
- Mosunetuzumab: anticorpo biespecífico antiCD3xCD20 1:1
- Polatuzumab MMAE: bala mágica com agente citotóxico potente

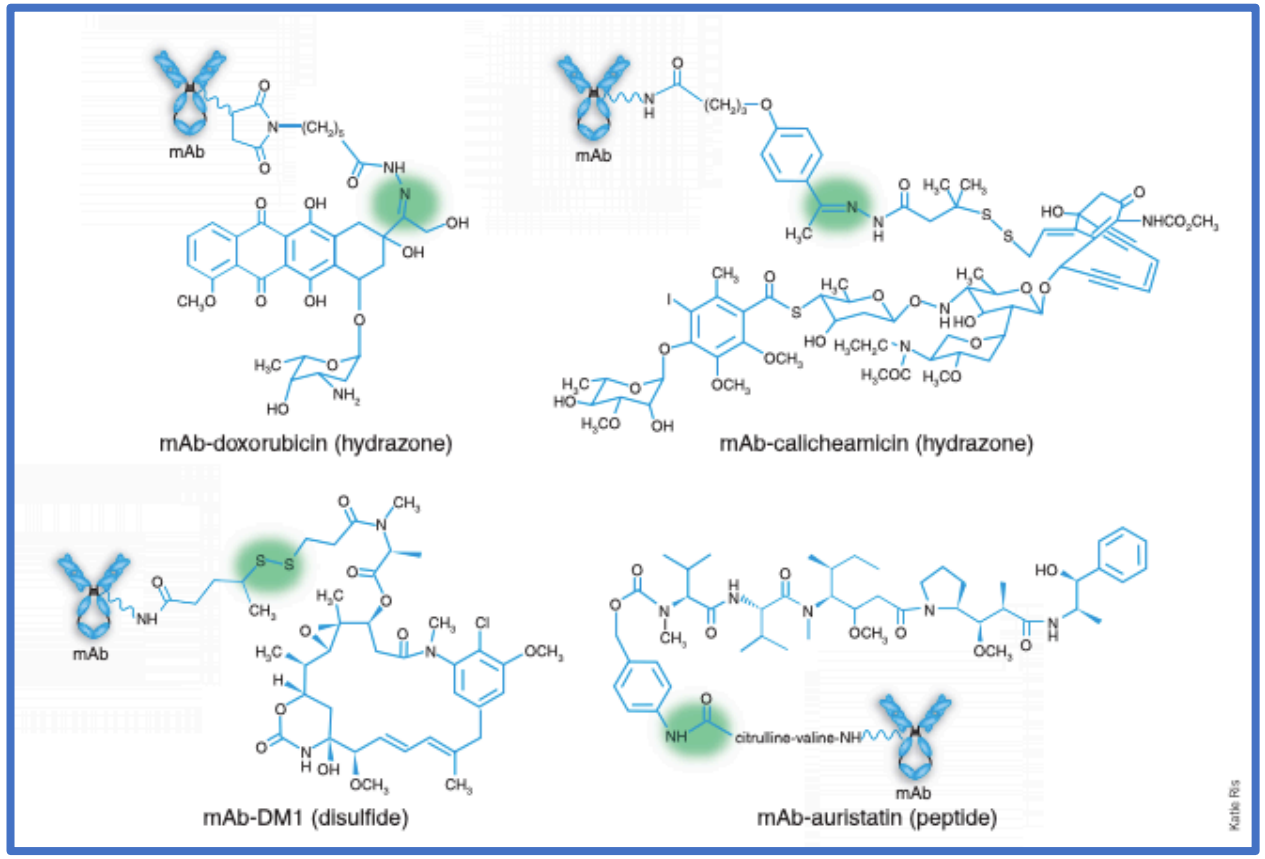
Com esta variedade de anticorpos com diferentes mecanismos de ação pode-se personalizar o tratamento do linfoma no Hodgkin.

O médico pode escolher qual agente usar dependendo das características do paciente, da doença e da linha de tratamento.

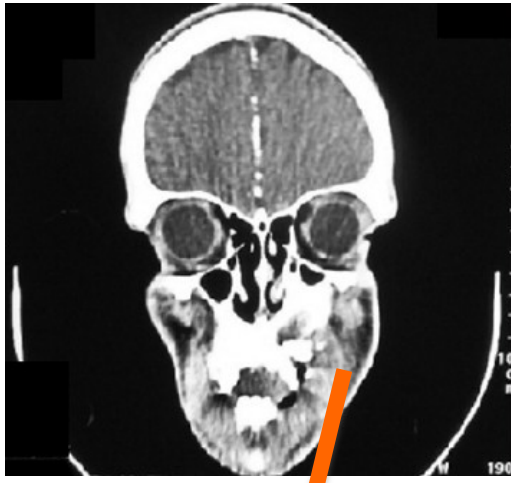
Engenharia de MABs: Perspectivas favoráveis para novos tratamentos de oncologia

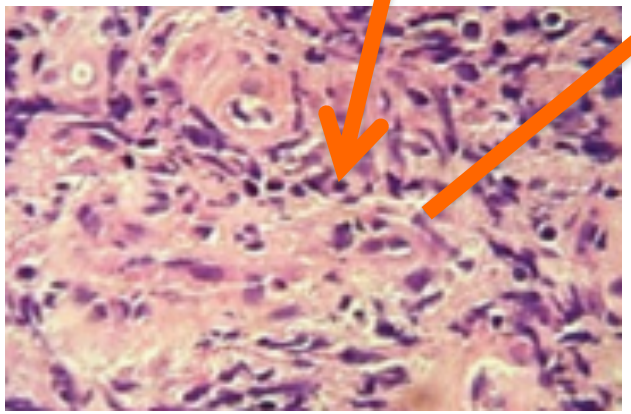






Linfoma no Hodgkin: Proliferação de linfócitos que expressa uma proteína chamada CD20





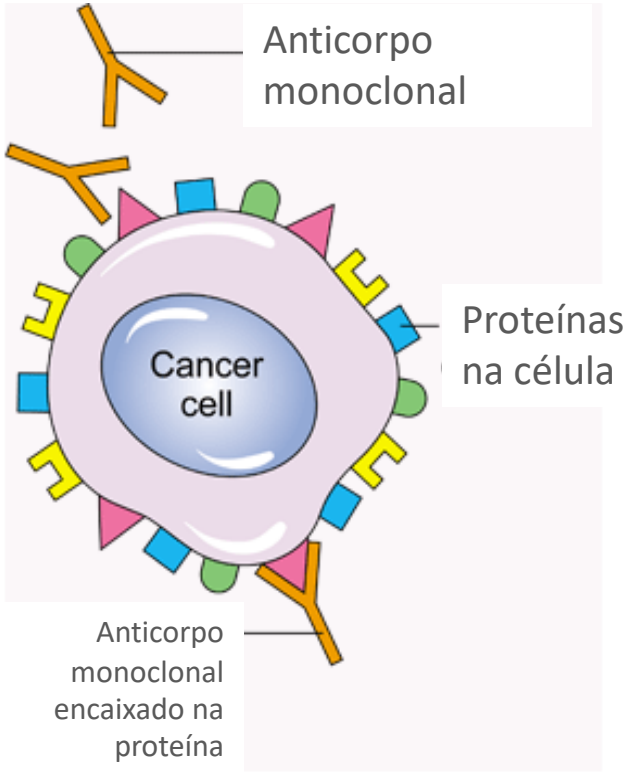


Diagram showing a monoclonal antibody attached to a cancer cell
© CancerHelp UK

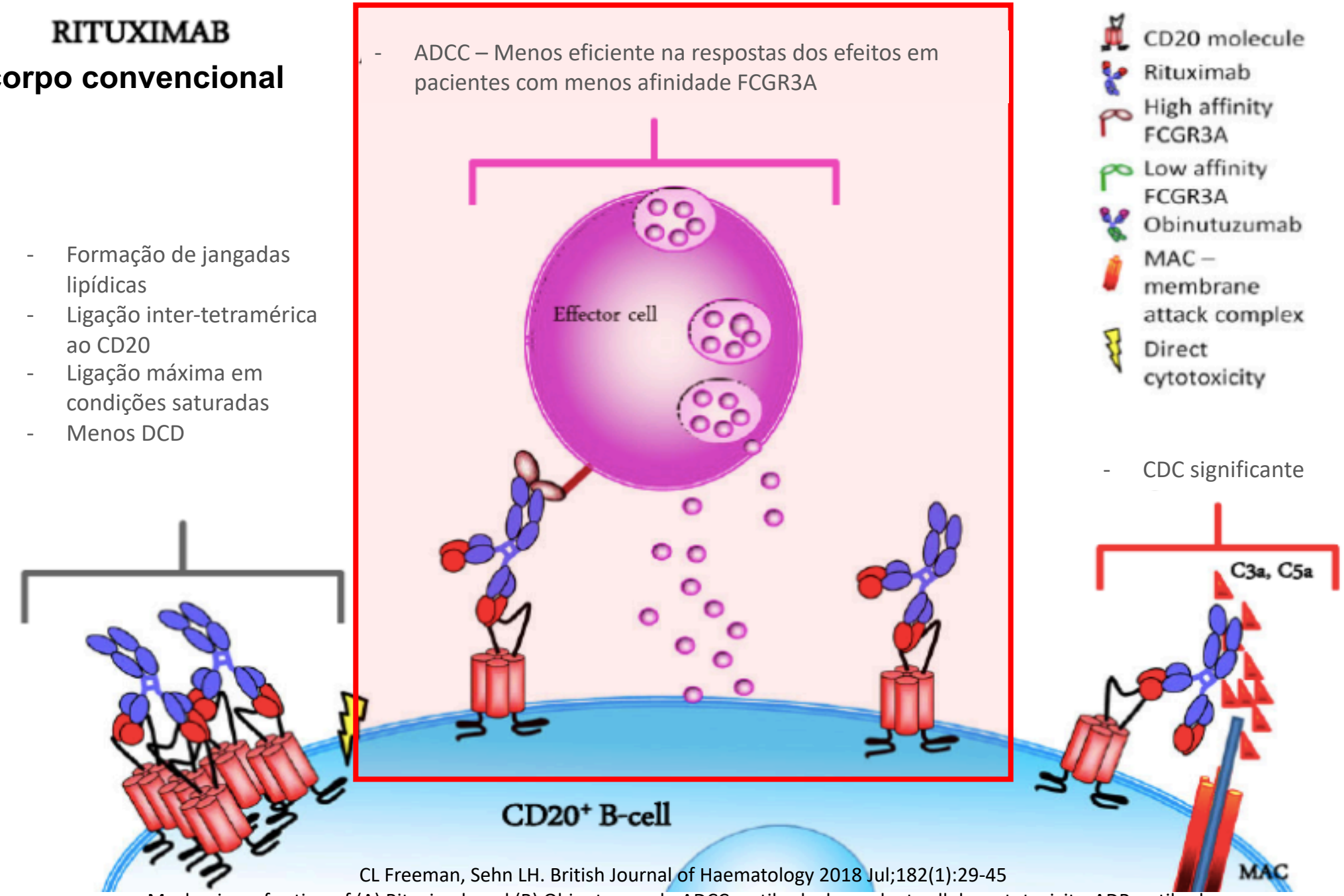
CM Pereira et al. Indian J Pathol Microbiol 2011;54:388-390

RITUXIMAB

Anticorpo convencional

- Formação de jangadas lipídicas
- Ligação inter-tetramérica ao CD20
- Ligação máxima em condições saturadas
- Menos DCD

- ADCC – Menos eficiente na respostas dos efeitos em pacientes com menos afinidade FCGR3A



- CDC significante

CL Freeman, Sehn LH. British Journal of Haematology 2018 Jul;182(1):29-45

Mechanism of action of (A) Rituximab and (B) Obinutuzumab. ADCC, antibody dependent cellular cytotoxicity, ADP, antibody-dependent phagocytosis; CDC, complement dependent cytotoxicity; DCD, direct cell death; FCGR3A, Fcc receptor 3A.

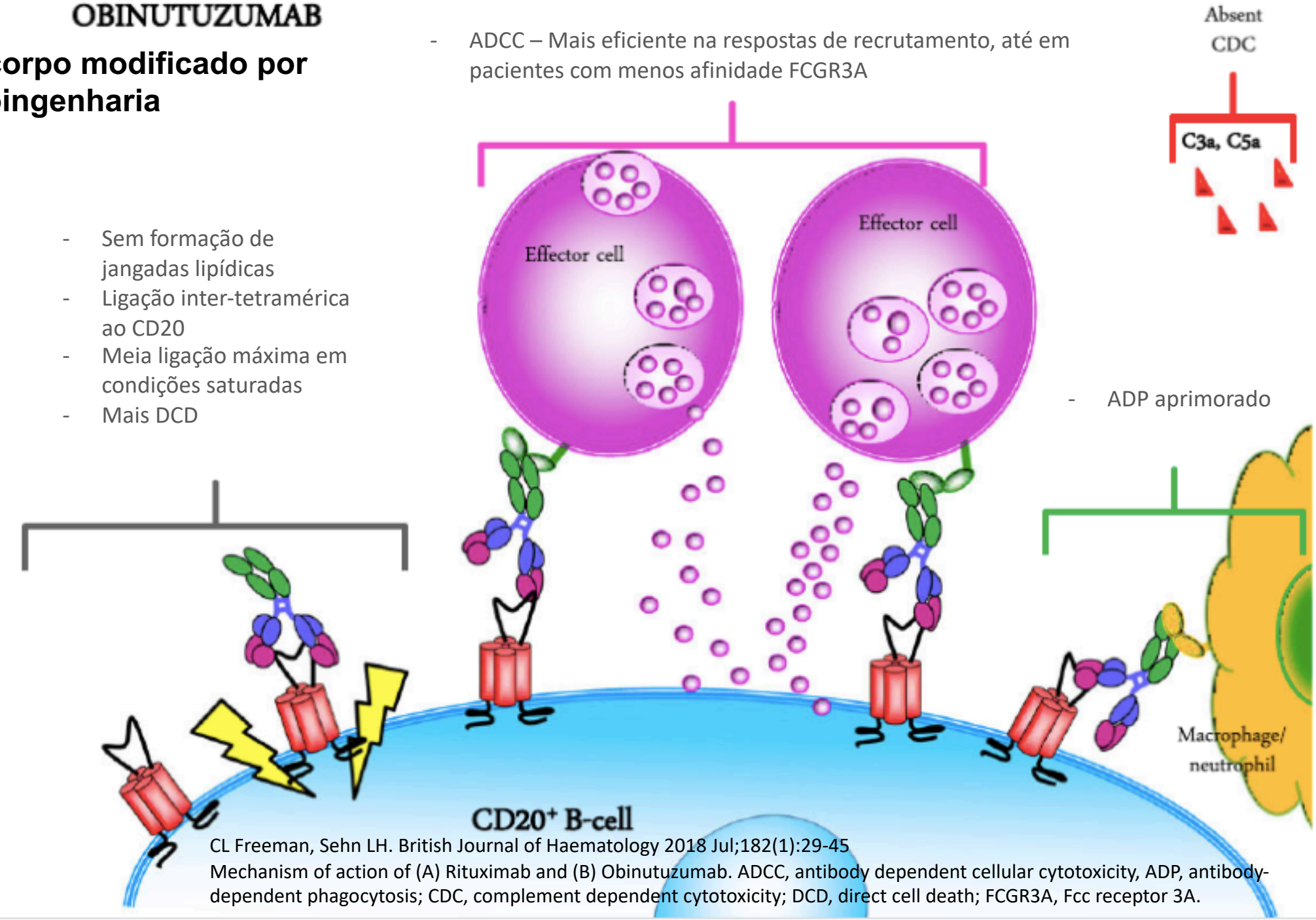
OBINUTUZUMAB

Anticorpo modificado por Glicoingenharia

- ADCC – Mais eficiente na respostas de recrutamento, até em pacientes com menos afinidade FCGR3A

- Sem formação de jangadas lipídicas
- Ligação inter-tetramérica ao CD20
- Meia ligação máxima em condições saturadas
- Mais DCD

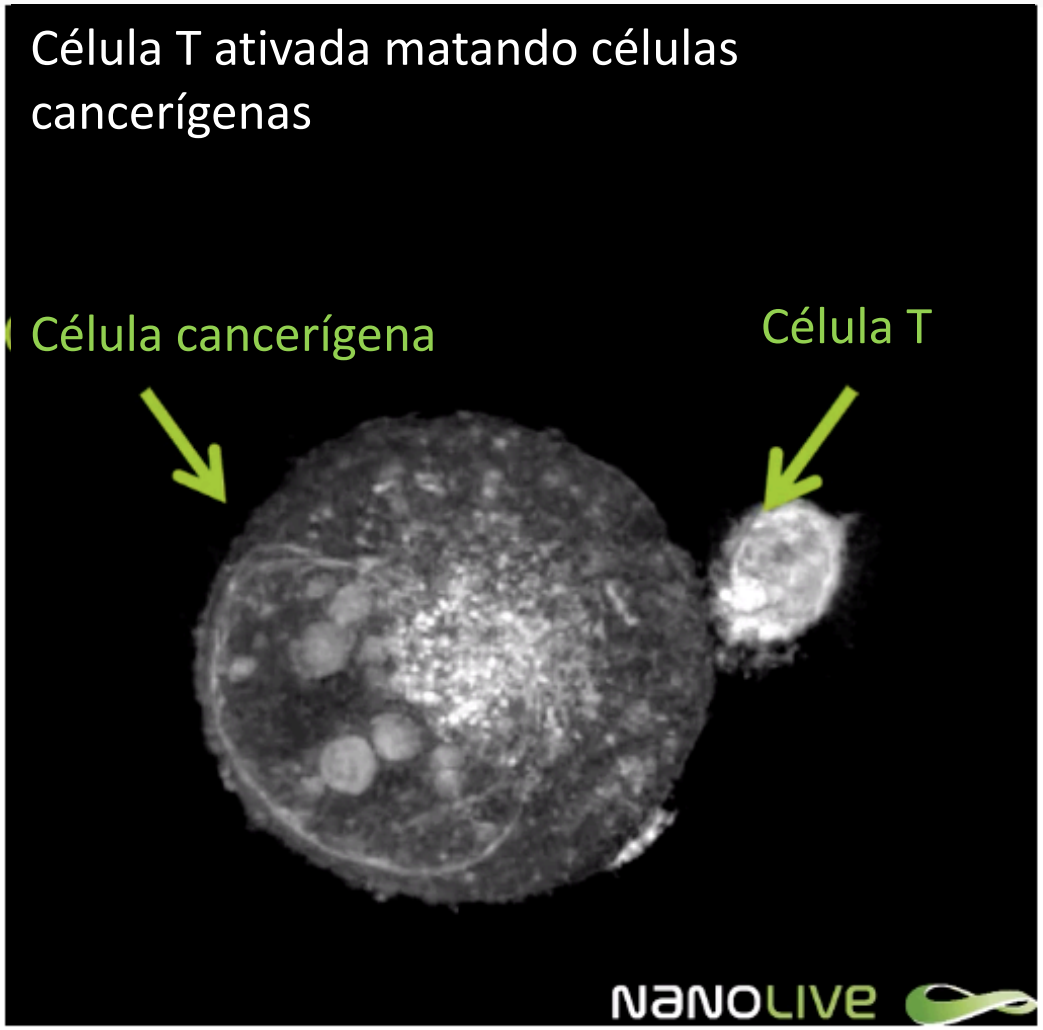
- ADP aprimorado

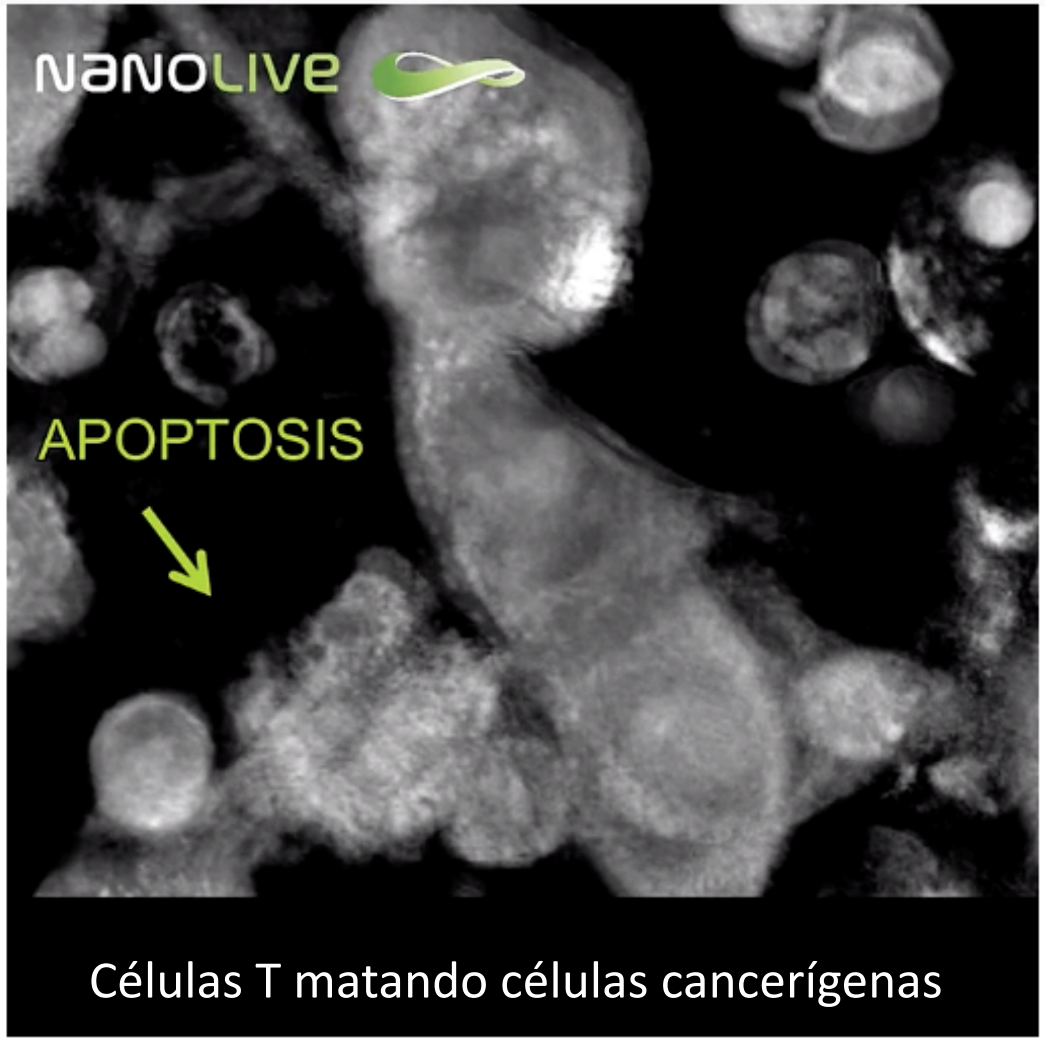


CL Freeman, Sehn LH. British Journal of Haematology 2018 Jul;182(1):29-45

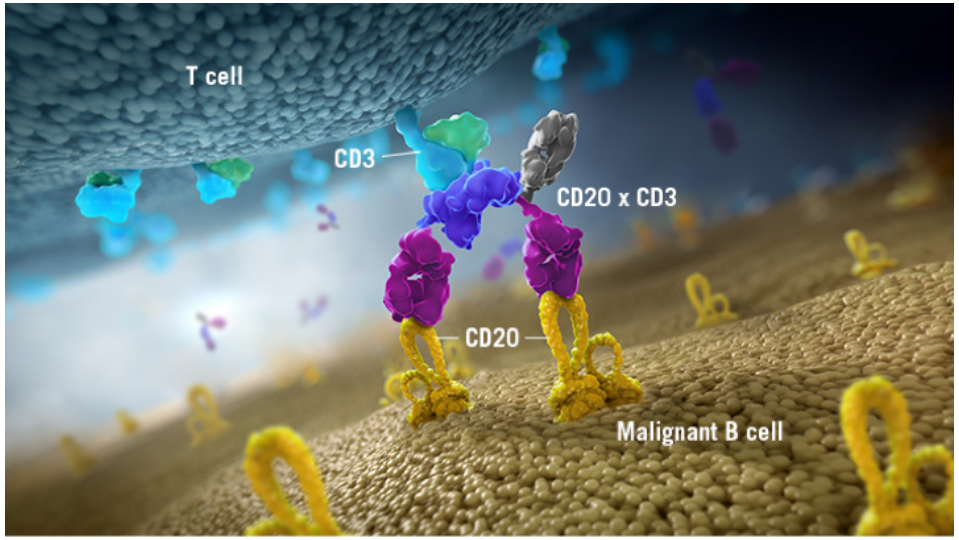
Mechanism of action of (A) Rituximab and (B) Obinutuzumab. ADCC, antibody dependent cellular cytotoxicity, ADP, antibody-dependent phagocytosis; CDC, complement dependent cytotoxicity; DCD, direct cell death; FCGR3A, Fcc receptor 3A.

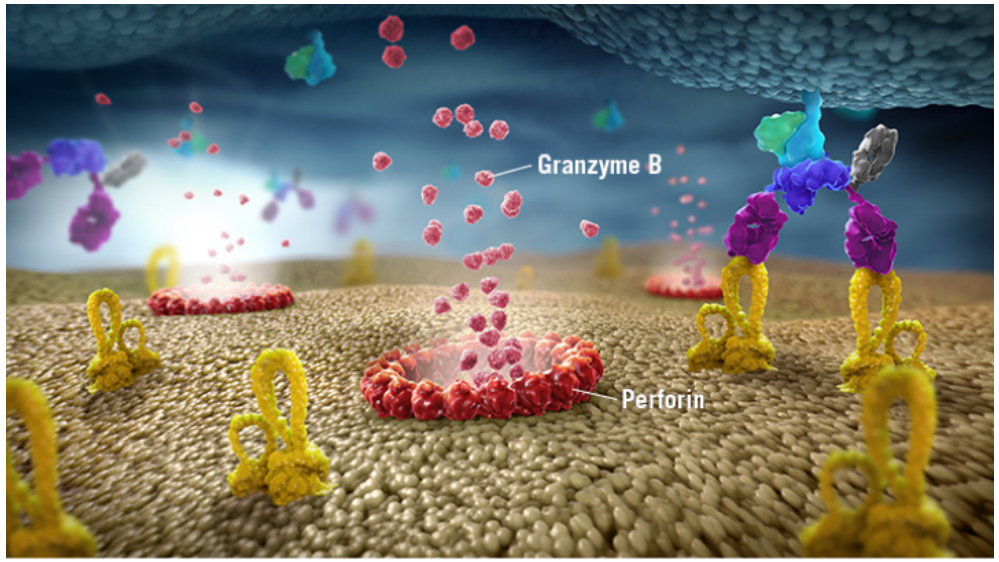
Um mecanismo diferente: Destruição de células cancerosas por linfócitos T

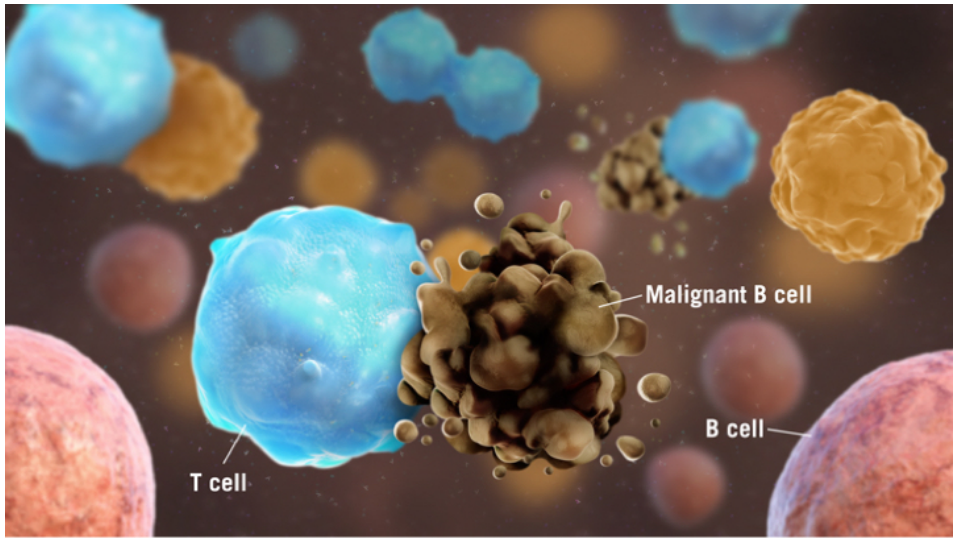


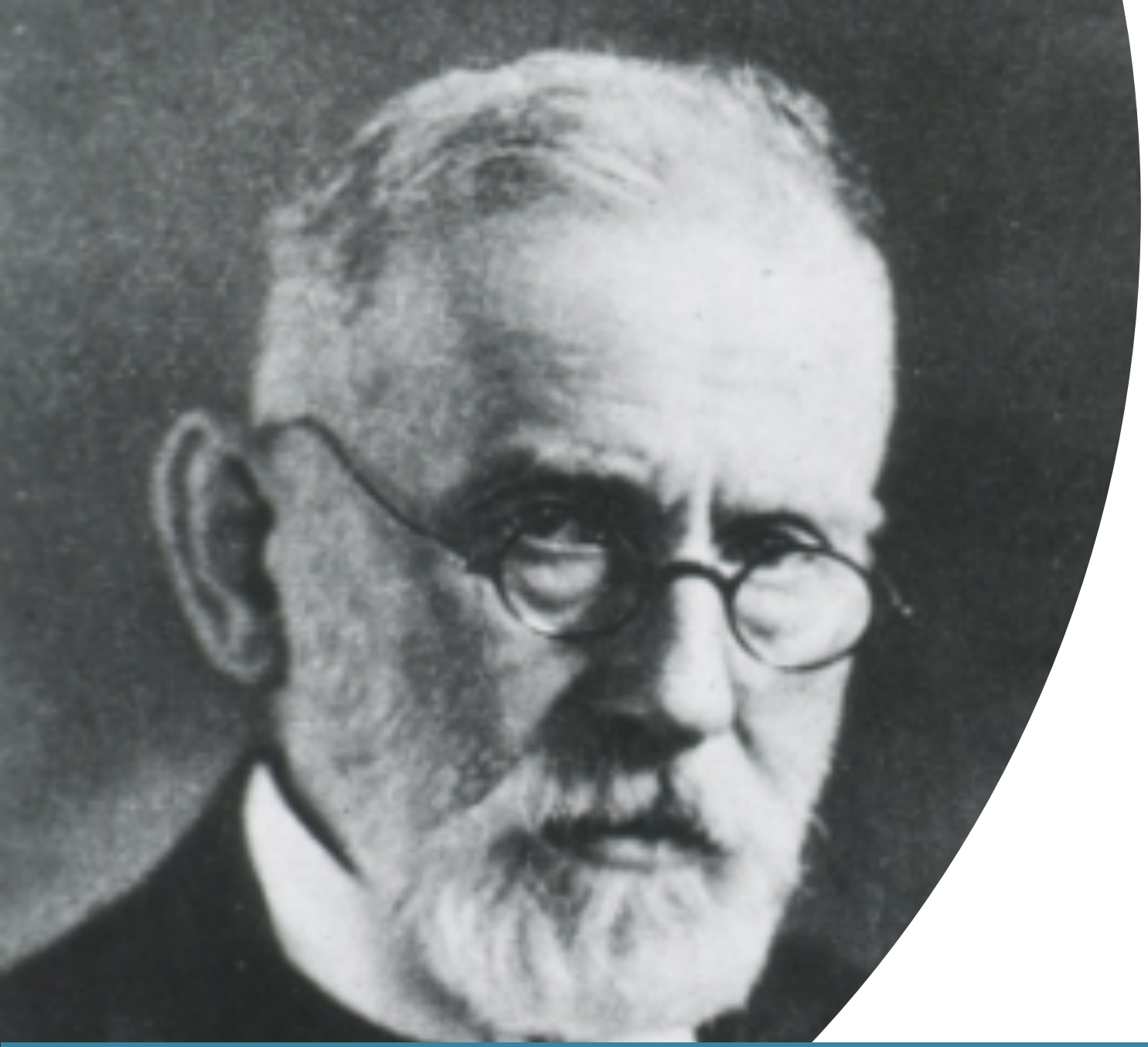


Anticorpos biespecíficos: Atrair o linfócito T à célula cancerosa







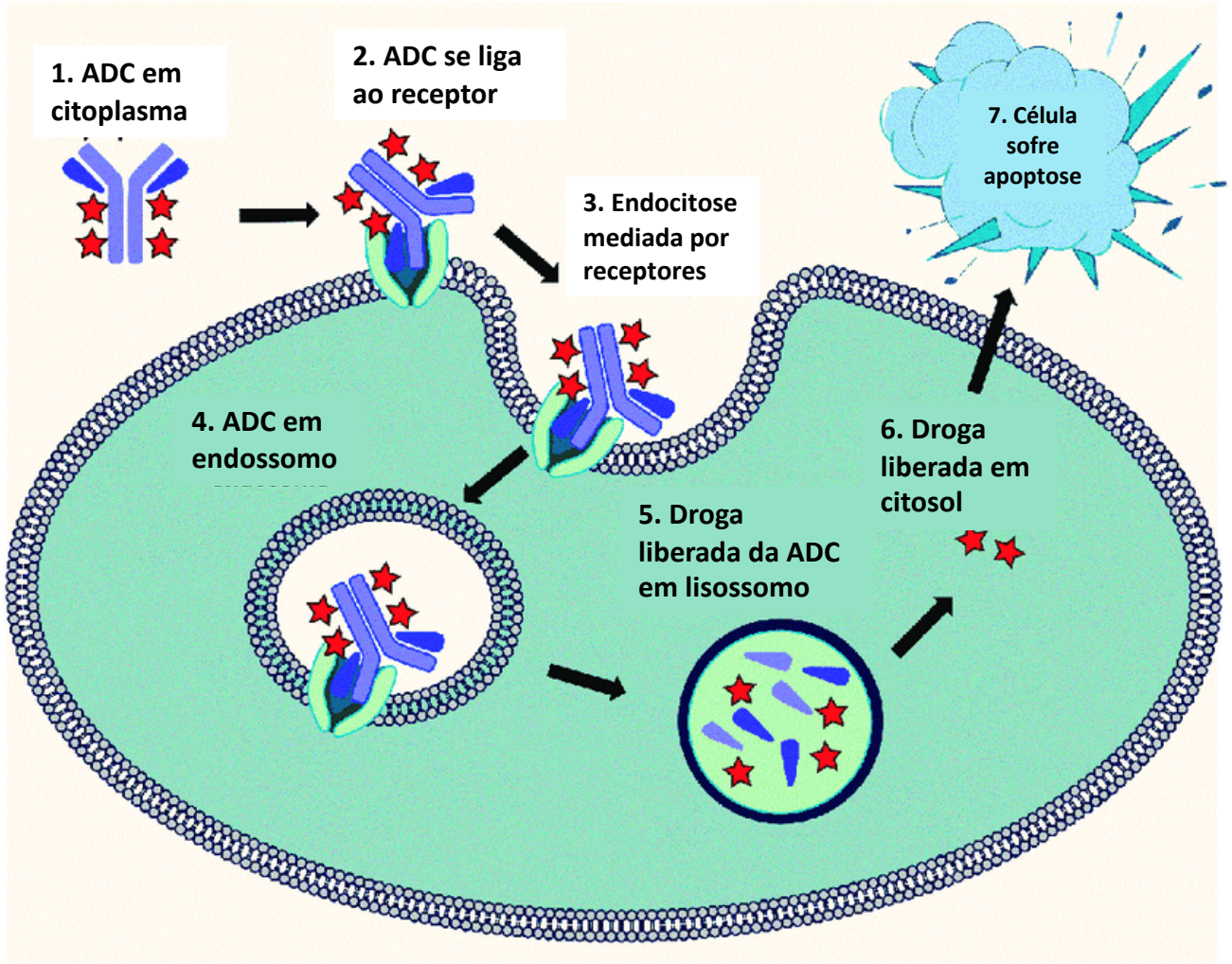


O conceito da Bala Mágica

Paul Erlich (1854-1915)

Premio Nobel em 1908

Polatuzumab-vedotina: Bala mágica
Ataca específicamente à célula tumoral



COVID E MEDICAMENTOS

Manter ou descontinuar o tratamento para minha doença?

Postura da Sociedade Espanhola de Reumatología

COVID-19 e pacientes com doenças reumáticas

31 de março de 2020

A Sociedade Espanhola de Reumatologia faz as seguintes sugestões aos reumatologistas em relação ao coronavírus COVID-19 e pacientes com doenças reumáticas:

1. Atualmente, **não há dados específicos sobre pacientes com doenças reumáticas ou em uso de imunomoduladores** . No momento, não há tratamento farmacológico que possa ser administrado como medida profilática, nem se sabe com clareza quando a vacina estará disponível, embora existam ensaios clínicos em desenvolvimento. Portanto, e enquanto não houver dados sobre a influência desse tipo de medicamento, os **pacientes que** fazem esse tipo de **tratamento devem seguir a norma usual** e interromper a terapia apenas se ocorrerem episódios de infecção.

https://www.ser.es/el-coronavirus-covid-19-y-los-pacientes-con-enfermedades-reumaticas/

Postura da Academia Americana de Dermatología

AMERICAN ACADEMY of DERMATOLOGY | ASSOCIATION

Orientação sobre o uso de medicamentos durante o surto de COVID-19

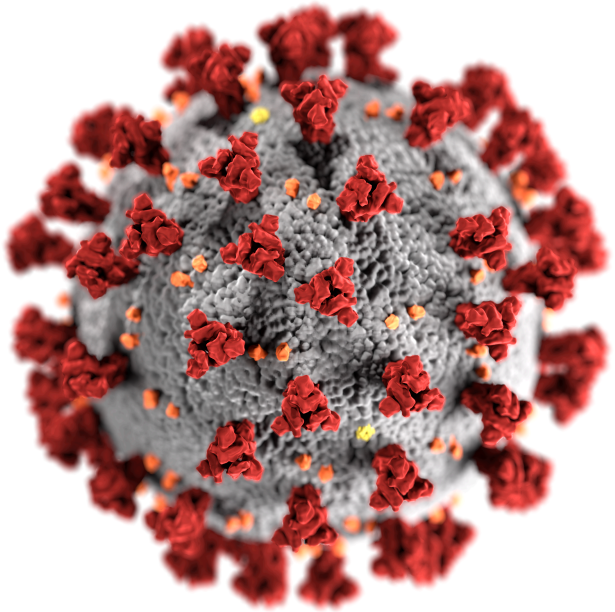
1. Pacientes em terapia biológica que não tiveram resultados positivos ou exibiram sinais / sintomas de COVID-19: Não há evidências suficientes para recomendar a descontinuação de agentes imunossupressores sistêmicos neste momento. Os médicos devem usar seus julgamentos clínicos para interromper ou dar continuidade aos pacientes com esses medicamentos. Os médicos devem pesar o risco versus benefícios do uso de agentes imunossupressores, caso a caso.

A discussão, ao nível do indivíduo paciente, deve incluir a indicação original para os agentes imunossupressores, a gravidade do indicação original, a idade do paciente (se ele tem> 60 anos) e comorbidades. As comorbidades que podem colocar os pacientes em maior risco de doenças graves causadas pelo COVID-19 incluem condições médicas crônicas, como doenças cardiovasculares, diabetes, hipertensão grave, fígado doença, doença renal, comprometimento do sistema respiratório, malignidades internas ou uso de tabaco, entre outros.

2. Pacientes em terapia biológica que tiveram teste positivo para COVID-19 ou exibem sinais / sintomas de COVID-19: Recomendamos que os médicos descontinuem ou adiem os agentes imunossupressores sistêmicos até que o paciente se recupere de COVID-19, de acordo com as diretrizes sobre o manejo de pacientes com infecções ativas em terapia sistêmica não biológica e biológica.

https://assets.ctfassets.net/1ny4yoiyrqia/PicgNuD0IpYd9MSOwab47/5e6d85324e7b5aafed45dde0ac4ea21e/Guidance_on_medications_AHTF_approved_April_15.pdf

COVID-19 e Medicamentos para o Câncer?



Suspender tratamento?
Reduzir a dosagem?
Continuar o tratamento?

Sem contágio ou assintomático
COVID-19 sintomas leves
COVID-19 grave (hospital)

Informações sobre cuidados ao paciente COVID-19

Esta página foi atualizada em 16/abr/2020.
Por favor cheque com frequência para atualizações.

Cancer.Net--ASCO's patient information website teve informações regularmente atualizadas sobre COVID-19

TERAPIA IMUNOSSUPRESSORA: Pode/Poderia potencialmente a terapia imunossupressora (exceto transplante alogênico de células-tronco) ser parada, retardada ou interrompida?

Neste momento, não há evidências diretas que apoiem a mudança ou retenção de quimioterapia ou imunoterapia em pacientes com câncer (ver Russell et al, Ecancermedicalscience, para uma revisão sistemática das evidências limitadas e indiretas atualmente disponíveis). Portanto, não é recomendado reter rotineiramente o anticâncer crítico ou a terapia imunossupressor. O equilíbrio de potenciais danos que podem resultar de retardar ou interromper o tratamento versus os potenciais benefícios de possivelmente prevenir ou retardar a infecção covid-19 é muito incerto. Devem ser individualizadas decisões clínicas que considerem fatores como o risco de recidiva do câncer se a terapia for retardada, sim ou interrompida, o número de ciclos de terapia já concluídos e a tolerância do paciente ao tratamento.

https://www.asco.org/asco-coronavirus-information/care-individuals-cancer-during-covid-19

Informações sobre cuidados ao paciente COVID-19

Esta página foi atualizada em 16/abr/2020.
Por favor cheque com frequência para atualizações.

Cancer.Net--ASCO's patient information website teve informações regularmente atualizadas sobre COVID-19

TERAPIA ANTICÂNCER PARA PACIENTES COM INFECÇÃO COVID-19: A terapia contra o câncer deve ser adiada em pacientes infectados com COVID-19?

Embora esses dados sejam limitados, a interrupção do tratamento anticâncológico em pacientes com COVID-19 ativo deve ser fortemente considerada como a continuação do tratamento pode levar a mais imunossupressão e risco para complicações graves.

Não está claro quanto tempo um atraso após a infecção ter sido resolvido pode ser necessário antes de iniciar/reiniciar a terapia anticâncer, mas o tratamento não deve ser retomado até que os sintomas do COVID-19 tenham sido resolvidos e haja alguma certeza de que o vírus não está mais presente (por exemplo, um teste SARS-Cov-2 negativo), a menos que o câncer esteja progredindo rapidamente e o risco: a avaliação de benefícios favorece o prosseguimento.

https://www.asco.org/asco-coronavirus-information/care-individuals-cancer-during-covid-19

Não há regras gerais: debe-se decidir caso a caso.

- E se eu parar o tratamento?
- Risco de morte por câncer não tratado?
- Baixa qualidade de vida se o tratamento for interrompido (psoríase, artrite, doença inflamatória intestinal)? Considere exacerbações.
- Em geral, se o paciente não está infectado, assintomático ou tem sintomas leves, o tratamento não deve ser interrompido.
- Precauções extremas: sair apenas para o que é necessário, uso de máscaras, lavagem das mãos.
- Se o paciente estiver infectado com sintomas moderados a graves e receber tratamento imunossupressor, o paciente deve ser descontinuado.
- De preferência, use terapias biológicas subcutâneas que podem ser aplicadas em casa durante a era Covid.

Conclusões

- Cada pessoa é diferente. É por isso que os efeitos dos medicamentos variam entre os indivíduos. Portanto, nem todos os pacientes devem receber o mesmo tratamento para a mesma doença. Em doenças graves, deve ser personalizado (Medicina Personalizada).
- A genética é muito útil para personalizar tratamentos, tanto para escolher a droga mais adequada quanto a dosagem mais adequada.
- No entanto, existem outros elementos para personalizar: Cuidar de interações medicamentosas e drogas.
- O uso de marcadores, como o HER-2, permite personalizar o tratamento anti-tumor.
- Inovações em anticorpos monoclonais estão abrindo enormes perspectivas no tratamento personalizado de várias doenças, incluindo inflamatória e oncologia.