

Estrategia de Implementación de la Sociedad Española de Farmacogenética y Farmacogenómica: Recomendaciones de los Grupos de Trabajo para el gen *CYP2C9* y la prescripción de siponimod

Fecha y versión del documento: 2 de agosto de 2023; v.3.1.
15 de febrero de 2024; v.3.2.

1. Introducción

El siponimod es un agente inmunomodulador indicado para el tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple secundaria progresiva (EMSP) con enfermedad activa definida por brotes o por características de imagen típicas de actividad inflamatoria¹. Siponimod se utiliza como alternativa al interferón beta-1b, ocrelizumab o cladribina. En España, la prevalencia de la esclerosis múltiple se sitúa en 100-125 casos por cada 100.000 habitantes, de los cuales la mitad aproximadamente desarrollan EMSP, caracterizada por el aumento de la discapacidad sin relación con brotes. Este fármaco se considera un modulador de dos de los cinco receptores de esfingosina-1-fosfato (concretamente, S1P1 y S1P5) y se cree que desempeña un papel en la supresión de la inflamación del sistema nervioso central asociada a la esclerosis múltiple. Siponimod funciona como un antagonista funcional del receptor S1P1 de los linfocitos, lo que previene su salida de los ganglios linfáticos¹⁻³, disminuyendo la recirculación de los linfocitos en el sistema nervioso central.

El siponimod se absorbe de forma elevada con una biodisponibilidad de 84%, y alcanza el estado estacionario tras la administración en dosis múltiple en 6 días. La ingesta de alimentos no parece influir en la exposición sistémica de siponimod¹. El siponimod es eliminado de la circulación sistémica principalmente mediante metabolismo hepático y posteriormente excreción fecal/biliar. El CYP2C9 es la enzima más importante involucrada en el metabolismo de este fármaco (80%), seguido por el CYP3A4 (19%)^{1,4}. Dos de los metabolitos principales de siponimod, M3 y M17, no parecen contribuir al efecto clínico ni a la seguridad del siponimod en humanos⁴.

El gen que codifica la enzima CYP2C9 es muy polimórfico e incluye variantes funcionales de gran importancia farmacogenética. Existen diferentes variantes alélicas que se asocian a una actividad enzimática disminuida, como *CYP2C9*2* y *CYP2C9*3*, y que afectan significativamente a la metabolización del siponimod⁵. Tras la administración de una sola dosis de 0,25 mg de siponimod se ha observado una disminución del metabolismo en los pacientes con genotipo **2/*3* y **3/*3*, caracterizada por un incremento en el área bajo la curva (AUC) de aproximadamente 2 y 4 veces, respectivamente, y de la concentración máxima (C_{max}) del 16 y 21%, respectivamente, comparados con individuos con genotipo **1/*1*⁶. Por ello, se recomienda realizar pruebas de genotipificado y/o fenotipado para evaluar la actividad del CYP2C9 en los pacientes antes de recibir siponimod. En términos generales este fármaco no debe prescribirse en pacientes con un genotipo *CYP2C9*3/*3* y debe reducirse la dosis en pacientes con genotipos *CYP2C9*2/*3* ó **1/*3*¹.

2. Marco regulatorio

El Grupo de Trabajo de Regulación (GdT_R) de la SEFF tras evaluar la evidencia que relaciona genes y medicamentos, establece que el siponimod es un fármaco prioritario para realizar análisis farmacogenético. Las recomendaciones farmacogenéticas para el siponimod han sido recogidas por diversas agencias reguladoras de medicamentos, consorcios, etc. La agencia reguladora norteamericana *Food and Drug Administration* (FDA) establece la recomendación de “prueba requerida”⁶, ya que contraindica la administración de siponimod en pacientes con genotipo *CYP2C9*3/*3*. Además, para pacientes con genotipos **1/*3* ó **2/*3*, se recomienda una dosis de mantenimiento diaria reducida, de 1 mg, a partir del día 5 de tratamiento. Por otra parte, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) incluye en la ficha técnica la misma información farmacogenética, pudiendo considerarse equivalente a una “prueba requerida”¹. Estas mismas recomendaciones son propuestas por el grupo de trabajo neerlandés (en

inglés, *Dutch Pharmacogenetics Working Group*, DPWG ⁷). Por último, la ficha técnica de la AEMPS de siponimod recoge evidencias que demuestran cambios farmacocinéticos de siponimod en pacientes según los genotipos¹.

3. Fármaco

- Siponimod

4. Genes

CYP2C9: citocromo P450 familia 2, subfamilia C, miembro 9.

- HGNC: 2623.
- NCBI Entrez Gene: 1559.
- Ensembl: ENSG00000138109.
- OMIM®: 601130.
- UniProtKB/Swiss-Prot: P01889.

Este gen codifica la enzima CYP2C9, isoforma del citocromo P450 (CYP450) que metaboliza fármacos en fase I desempeñando un papel importante en la oxidación de compuestos xenobióticos y endógenos (incluyendo siponimod, fenitoína, tolbutamida, ibuprofeno y S-warfarina) ⁸. CYP2C9 es una de las cuatro isoformas principales de la subfamilia CYP2C. Otros miembros de esta subfamilia son CYP2C8, CYP2C18 y CYP2C19. La enzima CYP2C9 está compuesta por 490 aminoácidos y presenta un tamaño de aproximadamente 55 KDa ⁹. Esta enzima se expresa principalmente en el hígado ¹⁰. El gen *CYP2C9* es polimórfico y, hasta el momento, han sido descritas más de 70 variantes alélicas diferentes ¹¹. Este gen está situado en el cromosoma 10, en la región 10q.24 (GenBank: L16877–L16883) ¹². Su cDNA posee 9 exones y 6 sitios de reconocimiento de sustrato (SRSs) ¹³. El control de la expresión de *CYP2C9* ocurre principalmente a nivel de la transcripción. La región promotora del gen *CYP2C9* contiene una secuencia de 15 pb que presenta una alta homología con una secuencia consenso de inducción por barbitúricos descrita en los genes *CYP102*, *CYP2B1* y *CYP2B2* ^{14,15}. Se ha sugerido la posible implicación de los receptores PXR y/o CAR en la regulación de la expresión de *CYP2C9* ¹⁶.

Se han identificado numerosas variaciones de un único nucleótido (SNP, del inglés *Single Nucleotide Polymorphism*) en *CYP2C9*, la mayoría de ellas localizadas en los exones 3, 5 y 7, que podrían dar lugar a una alteración en la función de la proteína ^{17–21}. Dichas variantes han sido relacionadas con toxicidad asociada al uso de fármacos metabolizados por esta enzima ^{19,22,23}. La mayoría de variantes con un impacto funcional definen un alelo, indicados con la nomenclatura de asterisco (*), donde el alelo *1 es el alelo *wild-type* o referencia.

5. Genotipificado de CYP2C9

Las [Tablas Suplementarias 1 y 2](#) muestran los alelos y las variantes que el Grupo de Trabajo de Metodología e Interpretación Analítica (GdT_MIA) de la SEFF recomienda evaluar para determinar el fenotipo metabólico de CYP2C9, su efecto en la capacidad metabólica de la enzima, posición en el genoma, las alteraciones asociadas en cDNA y proteína, así como las frecuencias alélicas en distintas poblaciones, incluida la población española. Por otra parte, es importante resaltar que la ausencia de estas variantes no garantiza una capacidad metabólica normal de esta enzima. Aunque las variantes descritas en este documento son hasta la fecha las más relevantes para explicar el déficit de esta enzima, también podría haber otras variantes de muy baja frecuencia asociadas a una actividad alterada, y otros factores genéticos y ambientales que modifiquen la capacidad metabólica (p.ej. politerapia con otros sustratos o inhibidores del CYP2C9).

5.1. Definición de alelos y variantes a testar en el gen CYP2C9

El criterio empleado para determinar qué alelos de CYP2C9 se recomienda genotipificar se basa en: i) el impacto funcional de los mismos y ii) su prevalencia en la población. Se establecen los siguientes tipos de alelos para el gen CYP2C9 en función de la actividad enzimática inferida a partir de los alelos (Actividad del Alelo, AA): alelos de pérdida completa de función (AA=0,0); alelos de función reducida (AA=0,5) y alelos de función normal (AA=1,0).

El GdT_MIA de la SEFF considera **imprescindible** que la estimación de los distintos fenotipos metabólicos, inferidos a partir del genotipo de CYP2C9, debe incluir los dos alelos que aparecen en la ficha técnica de la AEMPS de siponimod ¹:

- ◆ **CYP2C9*2** – función reducida; AA= 0,5 (rs1799853).
- ◆ **CYP2C9*3** – pérdida completa de función; AA= 0,0 (rs1057910).

Adicionalmente, en base a los datos de la literatura que describen el impacto funcional y frecuencia poblacional de los alelos, bases de datos genéticas y las propuestas de CPIC, PharmVar y PharmGKB, el GdT_MIA considera **recomendable** que se determinen los siguientes alelos del gen CYP2C9: *6, *13 (de pérdida completa de función) y *5, *8, *11, *14 (de función reducida). Estos alelos, aun siendo de baja frecuencia en la población, también podrían contribuir a explicar la variabilidad en la capacidad metabólica de esta enzima.

Para más información sobre el proceso de definición de alelos e inferencia fenotípica, puede consultar el [Tutorial para la definición de alelos, diplotipos y fenotipos](#) (GdT_MIA de la SEFF).

Se pueden emplear diversas tecnologías para detectar las variantes en CYP2C9 arriba descritas, éstas incluyen métodos basados en genotipificado (por ejemplo, paneles o arrays de SNPs) y métodos basados en secuenciación (por ejemplo, Sanger o secuenciación masiva). Puede consultar el documento de [Tecnologías para la detección de variantes farmacogenéticas](#) donde se describen distintas formas para realizar las determinaciones genéticas.

6. Fenotipos metabólicos inferidos a partir del genotipo CYP2C9

Se establecen tres “fenotipos” metabólicos inferidos de la genotipificación de CYP2C9: **metabolizador normal (MN)**, **metabolizador intermedio (MI)** y **metabolizador lento (ML)**. Estos grupos se establecen a partir de la actividad global (Actividad Global, AG) del individuo, que se calcula sumando las AA de ambos alelos CYP2C9 (Tabla 1).

Tabla 1. Definición del fenotipo metabólico inferido a partir del genotipo de CYP2C9 y su AG.

Fenotipo metabólico de CYP2C9	Genotipo del gen CYP2C9	Actividad global (AG)
Metabolizador normal (MN)	Individuo con 2 alelos de función normal	2,0
Metabolizador intermedio (MI)	Individuo con 1 alelo de función normal y 1 de función reducida	1,5
	Individuo con 1 alelo de función normal y 1 de pérdida completa de función o individuo con 2 alelos de función reducida	1,0
Metabolizador lento (ML)	Individuo con 1 alelo de pérdida completa de función y 1 de función reducida	0,5
	Individuo con 2 alelos de pérdida completa de función	0,0

7. Recomendaciones clínicas para los fenotipos metabólicos inferidos del CYP2C9

Siponimod está indicado para el tratamiento de la EMSP. La pauta de administración es progresiva durante los 5 primeros días (día 1: 1 x 0,25 mg; día 2: 1 x 0,25 mg; día 3: 2 x 0,25 mg; día 4: 3 x 0,25 mg; día 5: 5 x 0,25 mg) hasta llegar a una pauta de mantenimiento de 1 x 2 mg a partir del sexto día ^{1,4}.

Con base en los diferentes fenotipos metabólicos para CYP2C9, se establecen unas directrices de dosificación orientadas a minimizar el riesgo de toxicidad grave (Tabla 2). En resumen, en línea con lo publicado en la ficha técnica del medicamento de la AEMPS, el Grupo de Trabajo de Recomendaciones Clínicas (GdT_RC) de la SEFF recomienda no administrar siponimod en aquellos pacientes homocigotos para las variantes de pérdida completa de función de CYP2C9 (por ejemplo, individuos con el genotipo *3/*3, AG=0). Aunque la ficha técnica no menciona expresamente otros alelos, el GdT_RC de la SEFF extiende estas recomendaciones a cualquier paciente ML con AG: 0,0, con independencia de qué alelos estén presentes (por ejemplo, un individuo *6/*13 tiene la misma recomendación que un *3/*3).

Por otro lado, el GdT_RC de la SEFF recomienda una dosis diaria de mantenimiento de 1 mg de siponimod en pacientes portadores de un alelo de pérdida completa de función, incluyendo MI con AG=0,5 (por ejemplo, *2/*3) y con AG=1,0 (por ejemplo, *1/*6). En el primer caso (AG=0,5), el GdT_RC de la SEFF recomienda extremar la vigilancia debido al mayor riesgo de desarrollar efectos adversos. Por otro lado,

aunque la ficha técnica de siponimod no recoge un cambio específico para MI con AG=1,0 con dos alelos de función reducida (por ejemplo *2/*2 o *5/*8), cabría esperar un mayor riesgo de reacciones adversas. Esto podría ser debido a que su actividad enzimática es muy parecida a la de individuos con el genotipo *1/*3, también con AG=1,0. Sin embargo, el ajuste de dosis no está validado en la actualidad. Si se decide prescribir la dosis de mantenimiento estándar de 2 mg, se sugiere vigilar estrechamente la aparición de reacciones adversas.

Por último, el uso de inductores farmacológicos de la enzima CYP3A4 se podría traducir en una reducción de la exposición a siponimod del 49%⁷. Por este motivo, podría no ser necesario un ajuste de dosis en pacientes MI para CYP2C9 que reciban siponimod e inductores de CYP3A4 de forma concomitante^{7,24}. Entre los inductores farmacológicos de CYP3A4 usados más frecuentemente se encuentran: carbamazepina, fenitoína, efavirenz, rifampicina, dexametasona o topiramato, entre otros y otras sustancias como la hierba de San Juan²⁵.

Tabla 2. Recomendación de dosificación de siponimod en base al fenotipo metabólico de CYP2C9, inferido del genotipo.

Fenotipo	Genotipo (ejemplo)	Implicaciones	Recomendación de dosis
Metabolizador normal (MN)	*1/*1 (AG=2,0)	Actividad normal de CYP2C9.	Se recomienda dosis diaria de mantenimiento de 2 mg, que comienza a partir del día 6 de tratamiento.
Metabolizador intermedio (MI)	*1/*2, *1/*5 (AG=1,5)	Disminución de la actividad de CYP2C9 y posible aumento del riesgo de toxicidad grave a siponimod.	Se recomienda dosis diaria de mantenimiento de 2 mg, que comienza a partir del día 6 de tratamiento.
	*1/*3 (AG=1,0)	Disminución de la actividad de CYP2C9 y aumento del riesgo de toxicidad grave a siponimod.	Se recomienda dosis diaria de mantenimiento de 1 mg, que comienza a partir del día 5 de tratamiento para individuos con 1 alelo de función normal y 1 de pérdida completa de función.
	*2/*2 (AG=1,0)		Para los pacientes con 2 alelos de función reducida, por ejemplo *2/*2, no se ha validado el ajuste de dosis. Se recomienda extremar la vigilancia si se inicia el tratamiento con una dosis de 2 mg debido a un potencial mayor riesgo de toxicidad.
Metabolizador lento (ML)	*2/*3 (AG=0,5)	Disminución de la actividad de CYP2C9 y aumento importante del riesgo de toxicidad grave a siponimod.	Se recomienda dosis diaria de mantenimiento de 1 mg, que comienza a partir del día 5 de tratamiento y extremar la vigilancia debido a un potencial mayor riesgo de toxicidad.
	*3/*3, *3/*13 (AG=0,0)	Deficiencia completa de CYP2C9 y aumento del riesgo de toxicidad grave.	Está contraindicado el tratamiento con siponimod.

8. Monitorización terapéutica y alternativas al genotipificado

Actualmente, no hay algoritmos de monitorización terapéutica de siponimod, ni se ha establecido su rango terapéutico. Aunque sí hay disponibles numerosos trabajos sobre fenotipado enzimático del CYP2C9 en población española, utilizando como fármaco test losartán, diclofenaco, etc ^{26,27}. Para el cálculo de la actividad metabólica real de CYP2C9 se pueden utilizar fármacos test o bien utilizar los datos de monitorización terapéutica u otras metodologías estandarizadas. Sin embargo, requiere ciertas condiciones, por lo que la simplificación de las técnicas de genotipificado y la asunción de la capacidad metabólica real por la inferida a partir del fenotipo, obviando por ejemplo el concepto de fenocopia, hace que se impongan las recomendaciones a partir del genotipificado.

9. Beneficios de la implementación clínica de la genotipificación de CYP2C9

La implementación clínica del genotipificado de CYP2C9 en pacientes de EMSP que van a ser tratados con siponimod está recomendada en la ficha técnica del medicamento (AEMPS). En esta ficha, se contraindica el uso de este fármaco en pacientes homocigotos para el alelo CYP2C9*3, ya que se asume que no existirá capacidad enzimática de CYP2C9 ²⁸.

Los efectos adversos más frecuentes del siponimod son dolor de cabeza y espalda, bradicardia, mareo, fatiga, gripe, infección del tracto urinario, linfopenia, náuseas, aumento de la alanina aminotransferasa e infección del tracto respiratorio superior ²⁹. Estos efectos adversos se relacionan con la dosis, por lo que la determinación del genotipo CYP2C9*3 podría ser esencial para reducirlos y administrar de forma segura y eficiente este fármaco. La administración de siponimod es coste/efectiva según se demuestra en diversos estudios ^{30,31}, aunque sería conveniente la realización de más estudios coste/efectividad para evaluar la genotipificación en nuestro entorno. En cualquier caso, la recomendación de la AEMPS del genotipificado de CYP2C9 en la ficha técnica, especificando la contraindicación del fármaco en pacientes homocigotos para CYP2C9*3, hace que su estudio sea recomendado.

Por lo tanto, los beneficios asociados a la prueba genética están condicionados por la recomendación regulatoria y por los beneficios clínicos esperados de la administración de siponimod, y mientras este fármaco sea considerado beneficioso para los pacientes con EMSP, la determinación genética de CYP2C9 debe ser recomendable en la clínica. No obstante, no hay que obviar otros elementos que pueden condicionar la capacidad metabólica como factores clínicos o la politerapia farmacológica, que puede alterar el fenotipo metabólico generando una fenocopia.

10. Conclusiones

Por ser un fármaco comercializado recientemente, el lugar que ocupa siponimod en la práctica clínica habitual en el tratamiento de pacientes con EMSP todavía está por definir. Sin embargo, los ensayos clínicos realizados para su comercialización parecen prometedores; potencialmente, se espera que la inclusión de este medicamento en el abanico terapéutico disponible para el manejo de estos pacientes mejore su esperanza de vida y la calidad de la misma.

La ficha técnica de siponimod recoge recomendaciones de ajuste de dosis basadas en distintos genotipos del gen *CYP2C9*, en concreto, combinaciones de los alelos *2 y *3. El gen *CYP2C9* codifica una enzima que participa en el metabolismo de siponimod y es bien conocido desde el punto de vista farmacogenético al ser un gen polimórfico para el que existe una validación funcional previa del fenotipo metabolizador³².

Existen varios alelos adicionales del *CYP2C9*, como *6 y *13 (pérdida completa de función) o *5, *8, *11 y *14 (función reducida), que el GdT_MIA también considera importantes y para los que recomienda valorar su genotipificado. Incluirlos en los análisis podría mejorar la potencial clasificación del fenotipo metabolizador de *CYP2C9* y, en consecuencia, ayudar a disminuir el número de reacciones adversas evitables. Por tanto, el GdT_MIA de la SEFF considera imprescindible el genotipificado de los alelos considerados en la ficha técnica de siponimod (*2 y *3) y recomienda adicionalmente el genotipificado de *5, *6, *8, *11, *13 y *14.

Las recomendaciones de ajuste de dosis del GdT_RC de la SEFF son comparables a las indicadas en la ficha técnica de siponimod pero con una diferencia: estas se basan en el fenotipo metabolizador y no sólo en los genotipos *2 y *3.

i) Metabolizadores lentos CYP2C9 (ML).

Para ML CYP2C9 con AG de 0,0 (pacientes con genotipo *3/*3), se contraindica siponimod. El GdT_RC de la SEFF coincide con esta recomendación, que extiende a cualquier diplotipo asociado a este fenotipo (por ejemplo, *3/*6 o *6/*13).

Para ML con AG de 0,5 (pacientes con genotipo *2/*3), se recomienda una dosis de mantenimiento de 1 mg. El GdT_RC de la SEFF coincide con esta recomendación, que extiende a cualquier diplotipo asociado a este fenotipo (por ejemplo, *3/*5 o *6/*11).

ii) Metabolizadores intermedios CYP2C9 (MI).

En el caso de MI con AG de 1,0, la ficha técnica de siponimod solo considera ajustes de dosis para pacientes con genotipo *1/*3, es decir, pacientes con un alelo de pérdida completa de función y otro de función normal, a los que recomienda una dosis de mantenimiento de 1 mg. El GdT_RC de la SEFF coincide con esta recomendación, que extiende a pacientes que porten otros alelos de pérdida completa de la función junto a un alelo de función normal (por ejemplo, *1/*6 o *1/*13).

Por el contrario, la ficha técnica de siponimod recomienda una dosis de mantenimiento de 2 mg a MI con AG de 1,0 portadores de dos alelos de función reducida (*2/*2), que sería comparable a pacientes *2/*5, *5/*8 o *11/*14, entre otros. El GdT_RC de la SEFF, basándose en algunos trabajos sobre la validación funcional del fenotipo metabolizador de *CYP2C9* con otros fármacos, como por ejemplo ibuprofeno³², recomienda extremar la precaución en estos sujetos, puesto que su comportamiento metabólico es similar al de individuos *1/*3, *1/*6 o *1/*13 y presentan un riesgo potencialmente elevado de reacciones adversas, ya que presentan la misma AG. La reducción de dosis de mantenimiento en estos pacientes, sin embargo, no está validada funcionalmente todavía de acuerdo con la ficha técnica.

En definitiva, se espera que la prescripción de siponimod basada en el genotipo de *CYP2C9* o, preferiblemente, el fenotipo de *CYP2C9*, reduzca la incidencia de reacciones adversas y mejore la tolerabilidad de la terapia. Esto se traducirá en una mayor adherencia al tratamiento, una mayor efectividad, menores reacciones adversas y, por tanto, mayor calidad y esperanza de vida.

11. Referencias

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). FICHA TECNICA MAYZENT 2 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1191414003/FT_1191414003.html
2. Gergely P, Nuesslein-Hildesheim B, Guerini D, et al. The selective sphingosine 1-phosphate receptor modulator BAF312 redirects lymphocyte distribution and has species-specific effects on heart rate. *British Journal of Pharmacology*. 2012;167(5):1035-1047. doi:10.1111/j.1476-5381.2012.02061.x
3. Matloubian M, Lo CG, Cinamon G, et al. Lymphocyte egress from thymus and peripheral lymphoid organs is dependent on S1P receptor 1. *Nature*. 2004;427(6972):355-360. doi:10.1038/nature02284
4. Glaenzel U, Jin Y, Nufer R, et al. Metabolism and Disposition of Siponimod, a Novel Selective S1P 1 /S1P 5 Agonist, in Healthy Volunteers and In Vitro Identification of Human Cytochrome P450 Enzymes Involved in Its Oxidative Metabolism. *Drug Metabolism and Disposition*. 2018;46(7):1001-1013. doi:10.1124/dmd.117.079574
5. Naranjo MEG, Rodrigues-Soares F, Peñas-Lledó EM, et al. Interethnic Variability in CYP2D6, CYP2C9, and CYP2C19 Genes and Predicted Drug Metabolism Phenotypes Among 6060 Ibero- and Native Americans: RIBEF-CEIBA Consortium Report on Population Pharmacogenomics. *Omics : a journal of integrative biology*. 2018;22(9):575-588. doi:10.1089/omi.2018.0114
6. The U.S. Food and Drug Administration (FDA). MEDICATION GUIDE MAYZENT (Mā'zēnt (siponimod) tablets, for oral use. Published 2021. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/209884s003lbl.pdf#page=22
7. The Pharmacogenetics Working Group of the KNMP (DPWG). CYP2C9: siponimod. Published 2021. <https://www.g-standaard.nl/risicoanalyse/B0007164.PDF>
8. Van Booven D, Marsh S, McLeod H, et al. Cytochrome P450 2C9-CYP2C9. *Pharmacogenetics and genomics*. 2010;20(4):277-281. doi:10.1097/FPC.0b013e3283349e84
9. Goldstein JA, Faletto MB, Romkes-Sparks M, et al. Evidence That CYP2C19 is the Major (S)-Mephenytoin 4'-Hydroxylase in Humans. *Biochemistry*. 1994;33(7):1743-1752. doi:10.1021/bi00173a017
10. Wang SL, Huang J, Lai MD, Tsai JJ. Detection of CYP2C9 polymorphism based on the polymerase chain reaction in Chinese. *Pharmacogenetics*. 1995;5(1):37-42. doi:10.1097/00008571-199502000-00004
11. The Pharmacogene Variation (PharmVar) Consortium. CYP2C9. Accessed April 22, 2022. <https://www.pharmvar.org/gene/CYP2C9>
12. Gray IC, Nobile C, Muresu R, Ford S, Spurr NK. A 2.4-megabase physical map spanning the CYP2C gene cluster on chromosome 10q24. *Genomics*. 1995;28(2):328-332. doi:10.1006/geno.1995.1149
13. Gotoh O. Substrate recognition sites in cytochrome P450 family 2 (CYP2) proteins inferred from comparative analyses of amino acid and coding nucleotide sequences. *The Journal of biological chemistry*. 1992;267(1):83-90.



14. Goldstein JA, de Morais SM. Biochemistry and molecular biology of the human CYP2C subfamily. *Pharmacogenetics*. 1994;4(6):285-299. doi:10.1097/00008571-199412000-00001
15. Shintani M, Ieiri I, Inoue K, et al. Genetic polymorphisms and functional characterization of the 5'-flanking region of the human CYP2C9 gene: in vitro and in vivo studies. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2001;70(2):175-182. doi:10.1067/mcp.2001.117367
16. Gerbal-Chaloin S, Daujat M, Pascussi JM, Pichard-Garcia L, Vilarem MJ, Maurel P. Transcriptional regulation of CYP2C9 gene. Role of glucocorticoid receptor and constitutive androstane receptor. *The Journal of biological chemistry*. 2002;277(1):209-217. doi:10.1074/jbc.M107228200
17. Gardin A, Ufer M, Legangneux E, et al. Effect of Fluconazole Coadministration and CYP2C9 Genetic Polymorphism on Siponimod Pharmacokinetics in Healthy Subjects. *Clinical Pharmacokinetics*. 2019;58(3):349-361. doi:10.1007/s40262-018-0700-3
18. Pratt VM, Cavallari LH, Del Tredici AL, et al. Recommendations for Clinical CYP2C9 Genotyping Allele Selection: A Joint Recommendation of the Association for Molecular Pathology and College of American Pathologists. *The Journal of molecular diagnostics: JMD*. 2019;21(5):746-755. doi:10.1016/j.jmoldx.2019.04.003
19. Thakkar AN, Bendkhale SR, Taur SR, Gogtay NJ, Thatte UM. Association of CYP2C9 polymorphisms with phenytoin toxicity in Indian patients. *Neurology India*. 60(6):577-580. doi:10.4103/0028-3886.105189
20. van der Weide J, Steijns LS, van Weelden MJ, de Haan K. The effect of genetic polymorphism of cytochrome P450 CYP2C9 on phenytoin dose requirement. *Pharmacogenetics*. 2001;11(4):287-291. doi:10.1097/00008571-200106000-00002
21. Hallberg P, Karlsson J, Kurland L, et al. The CYP2C9 genotype predicts the blood pressure response to irbesartan: results from the Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation vs Atenolol (SILVHIA) trial. *Journal of hypertension*. 2002;20(10):2089-2093. doi:10.1097/00004872-200210000-00030
22. Kesavan R, Narayan SK, Adithan C. Influence of CYP2C9 and CYP2C19 genetic polymorphisms on phenytoin-induced neurological toxicity in Indian epileptic patients. *European journal of clinical pharmacology*. 2010;66(7):689-696. doi:10.1007/s00228-010-0817-2
23. Higashi MK, Veenstra DL, Kondo LM, et al. Association between CYP2C9 genetic variants and anticoagulation-related outcomes during warfarin therapy. *JAMA*. 2002;287(13):1690-1698. doi:10.1001/jama.287.13.1690
24. Gardin A, Ufer M, Legangneux E, et al. Effect of Fluconazole Coadministration and CYP2C9 Genetic Polymorphism on Siponimod Pharmacokinetics in Healthy Subjects. *Clinical pharmacokinetics*. 2019;58(3):349-361. doi:10.1007/s40262-018-0700-3
25. Flockhart DA, Thacker D, McDonald C, Desta Z. The Flockhart Cytochrome P450 Drug-Drug Interaction Table. The Flockhart Cytochrome P450 Drug-Drug Interaction Table. Division of Clinical Pharmacology, Indiana University School of Medicine (Updated 2021). Accessed April 22, 2022. <https://drug-interactions.medicine.iu.edu/MainTable.aspx>



26. Vogl S, Lutz RW, Schönfelder G, Lutz WK. CYP2C9 Genotype vs. Metabolic Phenotype for Individual Drug Dosing—A Correlation Analysis Using Flurbiprofen as Probe Drug. Shomron N, ed. *PLoS ONE*. 2015;10(3):e0120403. doi:10.1371/journal.pone.0120403
27. Jetter A, Kinzig-Schippers M, Skott A, et al. Cytochrome P 450 2C9 phenotyping using low-dose tolbutamide. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2004;60(3):165-171. doi:10.1007/s00228-004-0754-z
28. Sullivan-Klose TH, Ghanayem BI, Bell DA, et al. The role of the CYP2C9-Leu359 allelic variant in the tolbutamide polymorphism. *Pharmacogenetics*. 1996;6(4):341-349. doi:10.1097/00008571-199608000-00007
29. Cao L, Li M, Yao L, et al. Siponimod for multiple sclerosis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2021;11:CD013647. doi:10.1002/14651858.CD013647.pub2
30. Schur N, Gudala K, Vudumula U, et al. Cost Effectiveness and Budget Impact of Siponimod Compared to Interferon Beta-1a in the Treatment of Adult Patients with Secondary Progressive Multiple Sclerosis with Active Disease in Switzerland. *PharmacoEconomics*. 2021;39(5):563-577. doi:10.1007/s40273-021-01023-8
31. Synnott PG, Bloudek LM, Sharaf R, Carlson JJ, Pearson SD. The Effectiveness and Value of Siponimod for Secondary Progressive Multiple Sclerosis. *Journal of managed care & specialty pharmacy*. 2020;26(3):236-239. doi:10.18553/jmcp.2020.26.3.236
32. Theken KN, Lee CR, Gong L, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline (CPIC) for CYP2C9 and Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2020;108(2):191-200. doi:10.1002/cpt.1830

Páginas web de referencia

PharmGKB: <https://www.pharmgkb.org/>

PharmVar: <https://www.pharmvar.org/>

CPIC: <https://cpicpgx.org/>

12. Datos suplementarios

Tabla Suplementaria 1. Definición de los alelos que recomienda testar el GdT_MIA de la SEFF para una correcta asignación de los fenotipos metabólicos de CYP2C9.

https://seff.es/download/49/siponimod/3068/tabla-suplementaria-1_cyp2c9-alelos__20220525.xlsx



Tabla Suplementaria 2. Variantes asociadas a los alelos que recomienda testar el GdT_MIA de la SEFF para una correcta asignación de los fenotipos metabólicos de CYP2C9.

https://seff.es/download/49/siponimod/3067/tabla-suplementaria-2_cyp2c9-variantes_20220525.xlsx

Tutorial para la definición de alelos, diplotipos y fenotipos.

https://seff.es/download/52/documentos-comunes/3306/tutorial-para-la-definicion-de-alelos-diplotipos-y-fenotipos_v2.pdf

Tecnologías para la detección de variantes farmacogenéticas.

https://seff.es/download/52/documentos-comunes/3204/tecnologias-para-la-deteccion-de-variantes-farmacogeneticas_v5.pdf