

69

CONGRESO NACIONAL

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACIA HOSPITALARIA

A CORUÑA

17-19 OCT 24

EL FARMACÉUTICO HOSPITALARIO: LA CARTERA COMÚN DEL SNS SOBRE PRUEBAS GENÉTICAS

RELEVANCIA CLÍNICA DE MUTACIONES GERMINALES EN LA TERAPIA NO ANTINEOPLÁSICAS

Javier Milara Paya

Grupo PKGEN

FEA farmacia Hospitalaria CHGUV

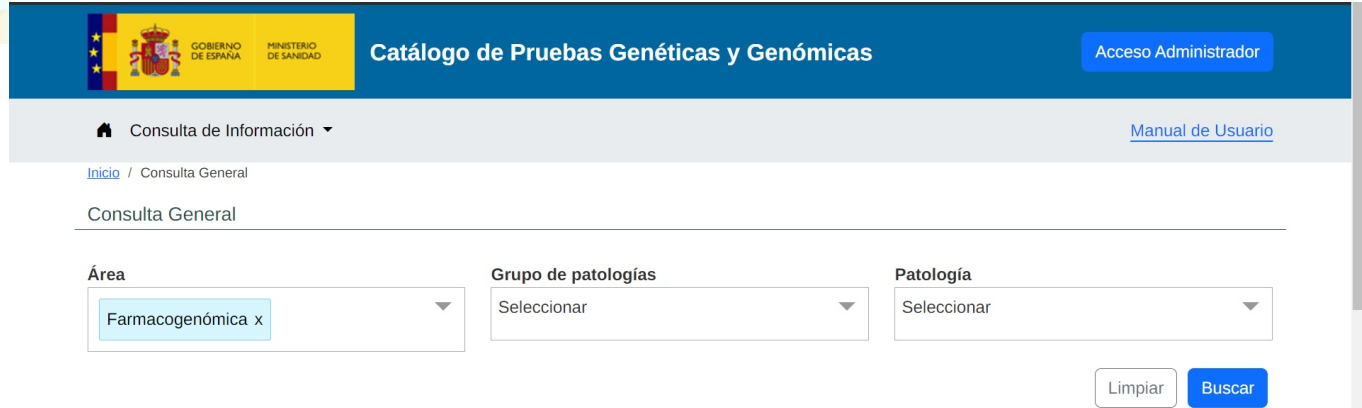


FARMACIA
360°

OPORTUNIDAD



Variantes genéticas germinales que afectan a fármacos NO antineoplásicos



The screenshot shows the header of the 'Catálogo de Pruebas Genéticas y Genómicas' website. It includes the Spanish flag, the logos for 'GOBIERNO DE ESPAÑA' and 'MINISTERIO DE SANIDAD', and a blue 'Acceso Administrador' button. Below the header is a navigation bar with 'Consulta de Información' and a 'Manual de Usuario' link. The main content area is titled 'Consulta General' and features three dropdown menus: 'Área' (set to 'Farmacogenómica x'), 'Grupo de patologías' (set to 'Seleccionar'), and 'Patología' (set to 'Seleccionar'). At the bottom right of the form are 'Limpiar' and 'Buscar' buttons.

¿Qué variantes genéticas se contemplan ?

¿ A que fármacos afectan ?






¿Cuáles son las repercusiones clínicas de estas variantes genéticas?

Consulta General

Área:

Grupo de patologías:

Patología:

Catálogo Genético					
Acciones	Estado	Área	Grupo de patologías	Patología	Código
	ACTIVO	Farmacogenómica	Alteraciones metabólicas	Trastornos del metabolismo de purinas y pirimidinas	E79.9
	ACTIVO	Farmacogenómica	Atrofias sistémicas que afectan principalmente al sistema nervioso central	Corea de Huntington	G10
	ACTIVO	Farmacogenómica	Enfermedad autoinmune sistémica	Enfermedad autoinmune sistémica	M35.9
	ACTIVO	Farmacogenómica	Enfermedad autoinmune sistémica	Enfermedad autoinmune sistémica	M35.9
	ACTIVO	Farmacogenómica	Enfermedades del aparato circulatorio	Enfermedades del aparato circulatorio	<input type="button" value="Ver"/>

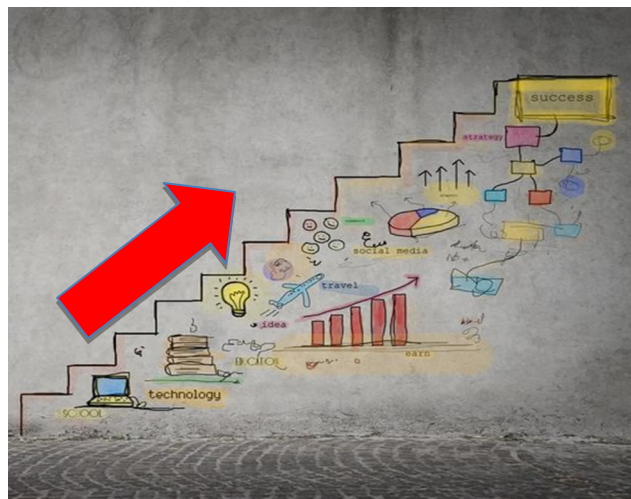
Tamaño de página:

Total de elementos: 33





Área	Grupo de Patologías	Patología	Código CIE10 Diagnósticos	Criterios de Indicación Clínica	Tipo de Estudio Genético	Utilidad Clínica	Tipo de Muestra	Tipo de Alteración	Tipo de Técnica a Utilizar	Genes o Regiones a Estudiar	Tratamiento Farmacológico Asociado	Observaciones
------	---------------------	-----------	---------------------------	---------------------------------	--------------------------	------------------	-----------------	--------------------	----------------------------	-----------------------------	------------------------------------	---------------



G6PD	Rasburicasa
CYP2D6	Tetrabenazina
TPMT	Azatioprina
NUDT15	Azatioprina
CYP2C19	Clopidogrel
HLA-B	Alopurinol
CYP2C19	Omeprazol
HLA-B	Oxcarbazepina
HLA-B	Fenitoína
HLA-B	Carbamazepina
CYP2C9	Siponimod
HLA-A	Carbamazepina
HLA-B	Carbamazepina
CYP2D6	Eliglustat
CFTR	Ivacaftor
SLCO1B1	Simvastatina
CYP2C19	Atazanavir
HLA-B	Abacavir
CYP2C19	Voriconazol
CYP2D6	Pimozida

¿CYP2B6, CYP3A5, CYP3A4, CYP4F2...?

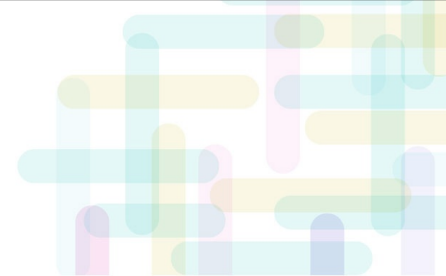
¿Más fármacos ?



PATOLOGÍA	GEN	FÁRMACO	OBSERVACIONES
Trastornos del metabolismo de purinas y pirimidinas	G6PD	Rasburicasa	Los alelos con función disminuida dependen de la ubicación geográfica y de la etnia. Algunos de los mismos son NM_001360016.2(G6PD): c.563C>T,....
Corea de Huntington	CYP2D6	Tetrabenazina	Alelos indispensables: *3, *4, *5, *6, *9, *10, *17, *29, *36 y *41, junto con la determinación del número de copias activas del gen. Algunos de los más utilizados son: Ondansetrón, Tropisetron, Flecainida, Metoprolol, Propafenona, Tamoxifeno, Paroxetina, Trimipramina, Amitriptilina, Aripiprazol, Haloperidol, Clomipramina, Desipramina, Risperidona, Venlafaxina, Doxepina, Fluvoxamina, Hidrocodona, Imipramina, Zuclopentixol, Nortriptilina, Tramadol o Codeína.
Enfermedad autoinmune sistémica	TPMT	Azatioprina	Indispensable TPMT *2, *3A, *3B, *3C y *4
Enfermedad autoinmune sistémica	NUDT15	Azatioprina	Indispensable NUDT15*2 y *3
Enfermedades del aparato circulatorio	CYP2C19	Clopidogrel	Indispensables CYP2C19*2, *3, *4 y *17. Algunos de los más utilizados son: Dexlansoprazol, Lansoprazol, Pantoprazol, Amitriptilina, Citalopram, Clomipramina, Doxepina, Escitalopram, Imipramina, Sertralina o Trimipramina.
Gota	HLA-B	Alopurinol	Indispensable HLA-B*58:01
Úlcera gástrica/Úlcera duodenal	CYP2C19	Omeprazol	Indispensables CYP2C19*2, *3, *4 y *17.
Epilepsia	HLA-B	Oxcarbazepina	Indispensable HLA-B*15:02
Epilepsia	HLA-B	Fenitoína	otros Flucloxacilina o Lamotrigina.
Epilepsia	HLA-B	Carbamazepina	Indispensable HLA-B*15:02
Esclerosis múltiple	CYP2C9	Siponimod	Indispensables CYP2C9*2 y *3. Otros: Algunos de los más utilizados son: Tenoxicam, Celecoxib, Lornoxicam, Fenitoína, Flurbiprofeno, Ibuprofeno, Meloxicam, Piroxicam o Fluvastatina.
Trastornos de los nervios, de las raíces y de los plexos nerviosos	HLA-A	Carbamazepina	Indispensable HLA-A*31.01
Trastornos de los nervios, de las raíces y de los plexos nerviosos	HLA-B	Carbamazepina	Indispensable HLA-B*15:02
Enfermedad de Gaucher	CYP2D6	Eliglustat	Alelos indispensables: *3, *4, *5, *6, *9, *10, *17, *29, *36 y *41.
Fibrosis quística	CFTR	Ivacaftor	Indispensable para las siguientes variantes genéticas en el gen CFTR: F508del (c.1521_1523delCTT)..... La nomenclatura a nivel de cDNA se describe siguiendo la secuencia de referencia NM_000492.4 del gen CFTR.
Trastornos del metabolismo de las lipoproteínas y otras lipidemias	SLCO1B1	Simvastatina	Alelos indispensables: NM_006446(SLCO1B1):c.521T>C Otros: atorvastatina
Enfermedad por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)	CYP2C19	Atazanavir	Indispensable CYP2C19 *2, *3, *4 y *17.
Enfermedad por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)	HLA-B	Abacavir	Indispensable HLA-B*57:01
Aspergilosis/Fungemia	CYP2C19	Voriconazol	Indispensables CYP2C19*2, *3, *4 y *17.
Trastornos mentales del comportamiento	CYP2D6	Pimozida	Alelos indispensables: *3, *4, *5, *6, *9, *10, *17, *29, *36 y *41



PATOLOGÍA	GEN	FÁRMACO	OBSERVACIONES
Trastornos del metabolismo de purinas y pirimidinas	G6PD	Rasburicasa	Los alelos con función disminuida dependen de la ubicación geográfica y de la etnia. Algunos de los mismos son NM_001360016.2(G6PD): c.563C>T..... Alelos indispensables: *3, *4, *5, *6, *9, *10, *17, *29, *36 y *41, junto con la determinación del número de copias activas del gen. Algunos de los más utilizados son: Ondansetrón, Tropisetron, Flecainida, Metoprolol, Propafenona, Tamoxifeno, Paroxetina, Trimipramina, Amitriptilina, Aripiprazol, Haloperidol, Clomipramina, Desipramina, Risperidona, Venlafaxina, Doxepina, Fluvoxamina, Hidrocodona, Imipramina, Zlucopentixol, Nortriptilina, Tramadol o Codeína.
Corea de Huntington	CYP2D6	Tetrabenazina	Indispensable TPMT *2, *3A, *3B, *3C y *4
Enfermedad autoinmune sistémica	TPMT	Azatioprina	Indispensable NUDT15*2 y *3 Indispensables CYP2C19*2, *3, *4 y *17.
Enfermedad autoinmune sistémica	NUDT15	Azatioprina	Algunos de los más utilizados son: Dexlansoprazol, Lansoprazol, Pantoprazol, Amitriptilina, Citalopram, Clomipramina, Doxepina, Escitalopram, Imipramina, Sertralina o Trimipramina.
Enfermedades del aparato circulatorio	CYP2C19	Clopidogrel	Indispensable HLA-B*58:01
Gota	HLA-B	Alopurinol	Indispensables CYP2C19*2, *3, *4 y *17.
Úlcera gástrica/Úlcera duodenal	CYP2C19	Omeprazol	Indispensable HLA-B*15:02 Otros: Flucloxacilina o Lamotrigina.
Epilepsia	HLA-B	Oxcarbazepina	Indispensable HLA-B*15:02
Epilepsia	HLA-B	Fenitoína	Indispensable HLA-B*15:02
Epilepsia	HLA-B	Carbamazepina	Indispensables CYP2C9*2 y *3. Otros: Algunos de los más utilizados son: Tenoxicam, Celecoxib, Lornoxicam, Fenitoína, Flurbiprofeno, Ibuprofeno, Meloxicam, Piroxicam o Fluvastatina.
Esclerosis múltiple	CYP2C9	Siponimod	Indispensable HLA-A*31:01
Trastornos de los nervios, de las raíces y de los plexos nerviosos	HLA-A	Carbamazepina	Indispensable HLA-B*15:02
Trastornos de los nervios, de las raíces y de los plexos nerviosos	HLA-B	Carbamazepina	Alelos indispensables: *3, *4, *5, *6, *9, *10, *17, *29, *36 y *41, Indispensable para las siguientes variantes genéticas en el gen CFTR: F508del (c.1521_1523delCTT)..... La nomenclatura a nivel de cDNA se describe siguiendo la secuencia de referencia NM_000492.4 del gen CFTR.
Enfermedad de Gaucher	CYP2D6	Eliglustat	Alelos indispensables: NM_006446(SLCO1B1):c.521T>C Otros: atorvastatina
Fibrosis quística	CFTR	Ivacaftor	Indispensable CYP2C19 *2, *3, *4 y *17.
Trastornos del metabolismo de las lipoproteínas y otras lipidemias	SLCO1B1	Simvastatina	Indispensable HLA-B*57:01
Enfermedad por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)	CYP2C19	Atazanavir	Indispensables CYP2C19*2, *3, *4 y *17.
Enfermedad por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)	HLA-B	Abacavir	Indispensables CYP2C19*2, *3, *4 y *17.
Aspergilosis/Fungemia	CYP2C19	Voriconazol	Alelos indispensables: *3, *4, *5, *6, *9, *10, *17, *29, *36 y *41
Trastornos mentales del comportamiento	CYP2D6	Pimozida	



Base de datos de biomarcadores farmacogenómicos



	Principio activo	Código ATC	Biomarcador	Biomarcador subgrupo implicado
+	abacavir	J05AF06	HLA-B	HLA-B*57:01 alelo positivo
+	acenocoumarol	B01AA07	VKORC1	c.-1639G>A
+	alopurinol	M04AA01	HLA-B	HLA-B*58:01 alelo positivo
+	amikacina	J01GB06	MT-RNR1	c.1555A>G
+	amitriptilina	N06AA09	CYP2C19	Metabolizadores lentos
+	amitriptilina	N06AA09	CYP2D6	Metabolizadores lentos
+	aripiprazol	N05AX12	CYP2D6	Metabolizadores lentos
+	atazanavir	J05AE08	CYP2C19	Metabolizadores intermedios o lentos en tratamiento concomitante con voriconazol y ritonavir

	Principio activo	Código ATC	Biomarcador	Biomarcador subgrupo implicado
+	abacavir	J05AF06	HLA-B	HLA-B*57:01 alelo positivo
+	acenocoumarol	B01AA07	VKORC1	c.-1639G>A
+	alopurinol	M04AA01	HLA-B	HLA-B*58:01 alelo positivo
⊖	amikacina	J01GB06	MT-RNR1	c.1555A>G
<ul style="list-style-type: none"> ○ Sección en Ficha Técnica: 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo ○ Descripción de la información de la relación principio activo-biomarcador: (4.4) Mayor riesgo de ototoxicidad en pacientes con mutaciones del ADN mitocondrial (en particular la sustitución de A por G en el nucleótido 1555 en el gen del ARNr 12S). Considerar opciones de tratamiento alternativas ○ Incluido en Cartera de Servicio Nacional: NO 				
+	amitriptilina	N06AA09	CYP2C19	Metabolizadores lentos
+	amitriptilina	N06AA09	CYP2D6	Metabolizadores lentos


+	amikacina	J01GB06	MT-RNR1	c.1555A>G
-	amitriptilina	N06AA09	CYP2C19	Metabolizadores lentos
<ul style="list-style-type: none"> ○ Sección en Ficha Técnica: 4.2 Posología y forma de administración 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción 5.2 Propiedades farmacocinéticas ○ Descripción de la información de la relación principio activo-biomarcador: (4.2) Concentraciones plasmáticas más altas de amitriptilina y de su metabolito activo nortriptilina. Considerar una reducción del 50 % de la dosis de inicio recomendada. ○ Incluido en Cartera de Servicio Nacional: Sí 				
-	amitriptilina	N06AA09	CYP2D6	Metabolizadores lentos
<ul style="list-style-type: none"> ○ Sección en Ficha Técnica: 4.2 Posología y forma de administración 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción 5.2 Propiedades farmacocinéticas ○ Descripción de la información de la relación principio activo-biomarcador: (4.2) Concentraciones plasmáticas más altas de amitriptilina y de su metabolito activo nortriptilina. Considerar una reducción del 50 % de la dosis de inicio recomendada. ○ Incluido en Cartera de Servicio Nacional: Sí 				
⊖	aripiprazol	N05AX12	CYP2D6	Metabolizadores lentos
<ul style="list-style-type: none"> ○ Sección en Ficha Técnica: 4.2 Posología y forma de administración 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción 5.2 Propiedades farmacocinéticas ○ Descripción de la información de la relación principio activo-biomarcador: Concentraciones sistémicas más altas y riesgo de reacciones adversas. Se recomienda un ajuste de dosis. ○ Incluido en Cartera de Servicio Nacional: Sí <p>Notas: *Se exceptúa al aparecer repetida la información en varias secciones de ficha técnica, se resume para hacerlo más</p>				

Farmacogenes y Bases de datos de nomenclatura

BASE DE DATOS	FARMACOGENES	URL
PHARMVAR	CYP1A2, CYP2A6, CYP2A13, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5, CYP4F2, DPYD, NUDT15, SLCO1B1	https://www.pharmvar.org/
UGT NOMENCLATURE COMMITTEE	UGT1A UGT2B	https://www.pharmacogenomics.pha.ulaval.ca/ugt-alleles-nomenclature/
TPMT NOMENCLATURE COMMITTEE	TPMT	https://liu.se/en/research/tpmt-nomenclature-committee

Genes

- Data can also be accessed via [API Services](#) and the [Downloads Page](#).
 - Important information for each gene is available in the Read Me and Change Log documents found on each Gene Page.
 - CPIC** indicates a CPIC gene.

PharmVar Genes	Gene Content and Prioritization	PharmVar Standards
CYP1A2	CYP2C9 CPIC	CYP4F2 CPIC
CYP2A6	CYP2C19 CPIC	DPYD CPIC
CYP2A13	 CYP2D6 CPIC	NUDT15 CPIC
CYP2B6 CPIC	CYP3A4	SLCO1B1 CPIC
CYP2C8	CYP3A5 CPIC	

ALELOS CYP2D6

CYP2D6*3	PV00428	2550delA (259frameshift)	no function ✗
CYP2D6*4	PV00429	1847G>A (splicing defect/169frameshift)	no function ✗
CYP2D6*5	PV00430	CYP2D6 full gene deletion; see Structural Variation for CYP2D6	no function ✗
CYP2D6*6	PV00431	1708delT (152frameshift)	no function ✗
CYP2D6*7	PV00432	2936A>C (H324P)	no function ✗

Variaciones genéticas en CYP2D6 y recomendaciones de dosificación

Fármaco	UM	EM	IM	PM	Referencia
Amitriptilina*#	No dar	Dosis normal	25% ↓	No /50%↓	Clin Pharmacol Ther. 2017 Jul;102(1):37-44.
Aripiprazol	Dosis normal	Dosis normal	Dosis normal	67-75% dosis máxima	https://www.knmp.nl/download/s/pharmacogenetic-recommendations-november-2018.pdf
Atomoxetina	Ver guía	Ver guía	Ver guía	Ver guía	Clin Pharmacol Ther. 2019 Jul;106(1):94-102
Fluvoxamina*	No dar	Dosis normal	Dosis normal	25-50%↓ en inicio	Clin Pharmacol Ther. 2015 Aug;98(2):127-34
Haloperidol	Dosis normal	Dosis normal	Dosis normal	50%↓ en inicio	https://www.knmp.nl/downloads/pharmacogenetic-recommendations-november-2018.pdf
Ondansetron/ tropisetron	Dar granisetron	Dosis normal	Dosis normal	Dosis normal	Clin Pharmacol Ther. 2017 Aug;102(2):213-218
Paroxetina/ Sertralina	No dar	Dosis normal	Dosis normal	50%↓ en inicio	Clin Pharmacol Ther. 2015 Aug;98(2):127-34
Codeína†‡	Usar otros analgésicos	Dosis normal	Dosis normal	No usar, ↓ eficacia	Clin Pharmacol Ther. 2014 Apr;95(4):376-82
Tamoxifeno	Dosis normal	Dosis normal	40mg/día	40mg/día	Clin Pharmacol Ther. 2018 May;103(5):770-777

- 1. Formación en Farmacoterapia personalizada
- 2. Farmacocinética Clínica
- 3. Farmacogenómica y farmacogenética

¡Bienvenido al manual PKGen!

El grupo español de Farmacocinética (FC) y Farmacogenética (FG), PkGen, se constituye en mayo 2008. Su principal misión es promover el desarrollo de Unidades de FC y FG en los servicios de farmacia de los hospitales españo

Este manual está redactado integrantes del grupo coordi PkGen y pretende ser una herra ayuda al desarrollo de nuestra estas áreas.



- 1. Formación en Farmacoterapia personalizada
- 2. Farmacocinética Clínica
- 3. Farmacogenómica y farmacogenética

1. Farmacogenómica y farmacogenética clínica

- 1.1. Instalaciones y requisitos mínimos
- 1.2. Obtención de muestras biológicas, circuitos y criterios de calidad del ADN
- 2. Farmacogenes y variantes genéticas asociadas a la disposición de fármacos
 - 2.1. Citocromo P450
 - 2.2. UGT
 - 2.3. TPMT
 - 2.4. NUDT15
 - 2.5. DPYD
 - 2.6. SLC01B1
- 3. Fármacos susceptibles de análisis

Autores: Javier Milara Paya y Luis Ramudo Cela

1. Farmacogenómica y farmacogenética clínica

1.1. Instalaciones y requisitos mínimos

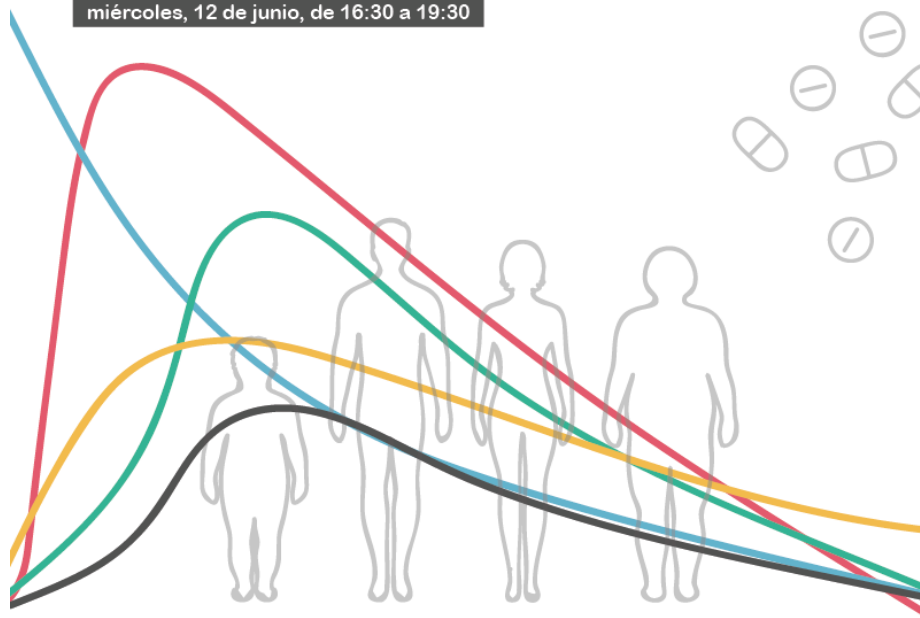
En general las diferentes áreas descritas deben estar climatizadas (15-25°C), con control de humedad. La situación ideal incluiría áreas físicamente separadas y con control de filtro de aire (HEPA) y con diferencia de presiones positivas (6 kPa). Ninguno de los equipamientos debe pasarse de una zona a otra (incluido micropipetas, material fungible, equipamiento). Debe utilizarse en todo momento agua destilada estéril libre de DNAasas para la realización de diluciones y preparación de reactivos. El material fungible utilizado debe ser estéril.

Se distinguen las siguientes áreas y equipamiento para una Unidad de Farmacogenética clínica para la manipulación y análisis de ácidos nucleicos:

GUÍA

PARA LA IMPLEMENTACIÓN DE UN **SISTEMA DE GESTIÓN DE LA CALIDAD**
EN LAS UNIDADES DE **FARMACOCINÉTICA CLÍNICA Y FARMACOGENÉTICA**

miércoles, 12 de junio, de 16:30 a 19:30



OTRAS GUÍAS CLÍNICAS NACIONALES E INTERNACIONALES

SIGLAS	NOMBRE COMPLETO	URL
CPIC	Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium	https://cpicpgx.org/
DPWG	Dutch Pharmacogenetics Working Group	https://www.knmp.nl/dossiers/farmacogenetica
SEFF	Sociedad Española de Farmacogenética y Farmacogenómica.	https://seff.es/
CPNDS	Canadian Pharmacogenetics Network for Drug Safety	https://cpnds.ubc.ca/
FDA	Food and Drug Administration	https://www.fda.gov/medical-devices/precision-medicine/table-pharmacogenetic-associations
RNPGX	Réseau National de Pharmacogénétique	https://anpgm.fr/



A CORUÑA
17-19 OCT 24

Gracias por su atención

xmilara@hotmail.com

69

**CONGRESO
NACIONAL**

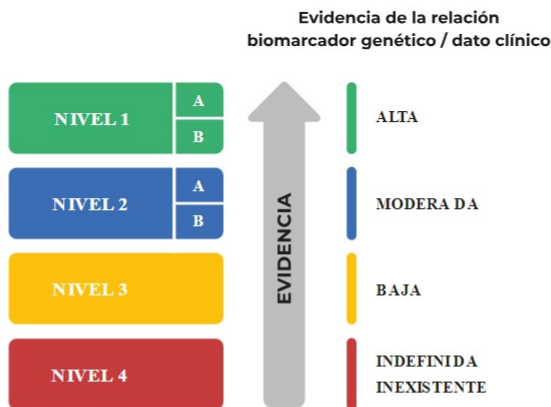
SOCIEDAD ESPAÑOLA DE
FARMACIA HOSPITALARIA



BACKUP

Evidencia de la asociación fármaco/biomarcador

Adaptación de los criterios de clasificación de acuerdo a [PharmGKB](#) para la clasificación de las Fichas Técnicas de la AEMPS



Nivel de evidencia	Puntuación de variantes estándar	Puntuación de variantes raras gamma	Descripción
1A	≥80	≥80	Las anotaciones clínicas de nivel 1A describen combinaciones de variantes genéticas y fármacos que cuentan con una guía de prescripción específica de la variante disponible en una anotación de guía clínica actual o en una anotación de Ficha Técnica de fármaco aprobada por la FDA. Las anotaciones de las Fichas Técnicas de los medicamentos o de las directrices clínicas deben ofrecer orientación para la prescripción de variantes específicas (por ejemplo, CYP2C9*3, HLA-B*57:01) o proporcionar un mapeo de las funciones alélicas definidas a los diplotipos y fenotipos para ser utilizadas como evidencia de apoyo para una anotación clínica de nivel 1A. Las anotaciones clínicas de nivel 1A también deben estar respaldadas por al menos una publicación, además de una directriz clínica o Ficha Técnica de fármaco con prescripción específica de la variante.
1B	25 - 79.9375	10 - 79.9375	Las anotaciones clínicas de nivel 1B describen combinaciones variante-fármaco con un alto nivel de evidencia que apoya la asociación, pero sin una guía de prescripción específica de la variante en una guía clínica anotada o en la Ficha Técnica del fármaco de la FDA. Las anotaciones clínicas de nivel 1B deben estar respaldadas por al menos dos publicaciones independientes.
2A	8 - 24.9375 y variante en un Tier 1 VIP	3 - 9.9375 y variante en un Tier 1 VIP	Las variantes en las anotaciones clínicas de Nivel 2A se encuentran en los Farmacogenes muy Importantes (VIPs) de Nivel 1 de PharmGKB. Estas variantes se encuentran en farmacogenes conocidos, lo que implica que la causalidad del fenotipo del fármaco es más probable. Estas anotaciones clínicas describen combinaciones variante-fármaco con un nivel moderado de evidencia que apoya la asociación. Por ejemplo, la asociación puede encontrarse en múltiples cohortes, pero puede haber una minoría de estudios que no apoyen la afirmación mayoritaria. Las anotaciones clínicas de nivel 2A deben ser respaldadas por al menos dos publicaciones independientes.
2B	8-24.9375	3-9.9375	Las variantes en las anotaciones clínicas de Nivel 2B no están en los VIPs de Nivel 1 de PharmGKB. Estas anotaciones clínicas describen combinaciones variante-fármaco con un nivel moderado de evidencia que apoya la asociación. Por ejemplo, la asociación puede encontrarse en múltiples cohortes, pero puede haber una minoría de estudios que no apoyen la afirmación mayoritaria. Las anotaciones clínicas de nivel 2B deben estar respaldadas por al menos dos estudios independientes.
3	0-7.9375	0-2.9375	Las anotaciones clínicas de nivel 3 describen combinaciones variante-fármaco con un bajo nivel de evidencia que apoya la asociación. Esta asociación puede basarse en un único estudio anotado en PharmGKB, o puede haber varios estudios que no lograron replicar la asociación. La anotación también puede basarse en pruebas preliminares (por ejemplo, un informe de caso, un estudio no significativo o un ensayo in vitro, molecular o funcional), lo que se traduce en una puntuación calculada más baja.
4	0	0	Las anotaciones clínicas de nivel 4 describen combinaciones variante-fármaco en las que la puntuación total es negativa y las pruebas no apoyan una asociación entre la variante y el fenotipo del fármaco.