



Joana Raquel Rodrigues Vinha Nova

Desafios Técnicos e Regulamentares da Farmacogenómica

Monografia realizada no âmbito da unidade de Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pelo Professor Doutor João José Martins Simões Sousa e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Setembro 2016



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Joana Raquel Rodrigues Vinha Nova

Desafios Técnicos e Regulamentares da Farmacogenómica

Monografia realizada no âmbito da unidade de Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pelo Professor Doutor João José Martins Simões Sousa e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Setembro 2016



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Professor Doutor João José Sousa, pelo constante auxílio e disponibilidade, bem como pela notável orientação dirigida.

Aos meus pais, irmã e restante família, por todo o esforço, sacrifício, apoio e confiança revelados ao longo da minha vida académica.

Ao Flávio, por ser uma presença constante, pela motivação, carinho, compreensão, paciência e apoio nos momentos mais difíceis.

À Joana, à minha eterna *roomie*, por todos os dias me aturar, pela amizade criada, por toda a motivação, força e apoio ao longo destes 5 anos.

A todos os docentes e não docentes da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, por todo o esforço, dedicação e empenho na transmissão de conhecimentos.

A todos os meus amigos, pelo apoio constante, companheirismo, todos os momentos partilhados ao longo destes 5 anos. Estes não só acompanharam e complementaram o meu percurso enquanto estudante, como foram parte do meu crescimento enquanto pessoa.

“Courage is not having the strength to go on; it is going on when you don't have the strength.”

Theodore Roosevelt

ÍNDICE

LISTA DE ABREVIATURAS	2
RESUMO	3
1. INTRODUÇÃO.....	4
2. FARMACOGENÓMICA	5
2.1. MEDICINA PERSONALIZADA E FARMACOGENÓMICA	5
2.2. FARMACOGENÓMICA E FARMACOGENÉTICA	5
3. CONTEXTUALIZAÇÃO	6
3.1. PERSPETIVA HISTÓRICA.....	6
3.2. VARIABILIDADE INTERINDIVIDUAL.....	6
3.3. VARIANTES GENÉTICAS.....	7
4. APLICAÇÕES DA PGX.....	8
5. FARMACOGENÓMICA NO DRUG DEVELOPMENT	9
5.1. CONSIDERAÇÕES DAS ANÁLISES PGX.....	9
5.1.1. DNA Data Sequencing	9
5.1.2. Qualidade de Análise PGx	9
5.1.3. Biomarcadores Genómicos	10
5.1.4. Importância e Impacto do Desenvolvimento Tecnológico	11
5.1.5. Apoio Científico e Técnico.....	12
5.2. DESENVOLVIMENTO PRÉ-CLÍNICO	13
5.3. ENSAIOS CLÍNICOS.....	13
5.3.1. Ensaios Clínicos Genomicamente Guiados.....	14
5.3.2. Orientações para Aplicação da PGx nas diferentes fases de CTs	15
5.3.3. Designs de Estudo.....	16
5.4. PÓS-COMERCIALIZAÇÃO E FARMACOVIGILÂNCIA	18
5.4.1. Informação PGx no RCM.....	19
5.4.2. Secções do RCM e impacto da informação farmacogenómica	20
5.4.3. Informação farmacogenómica em RCMs na UE.....	20
6. DESAFIOS À IMPLEMENTAÇÃO NO DRUG DEVELOPMENT.....	21
7. SUPERAÇÃO DOS OBSTÁCULOS	23
8. CONCLUSÃO	25
9. REFERÊNCIAS	26
ANEXOS	29

LISTA DE ABREVIATURAS

AIM	Autorização de Introdução no Mercado
BM	Biomarcador
BMG	Biomarcador Genómico
CE	Comissão Europeia
CNV	<i>Copy Number Variation</i> / Variação do número de cópias
CT	<i>Clinical Trial</i> / Ensaio Clínico
CYP	Enzimas do citocromo P450
DDI	<i>Drug-drug interaction</i> / Interação fármaco-fármaco
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
EM	Estado Membro
EMA	<i>European Medicines Agency</i> / Agência Europeia do Medicamento
FDA	<i>U. S. Food and Drug Administration</i>
FV	Farmacovigilância
GWAS	<i>Genome Wide Association Studies</i> / Estudo de Associação do Genoma Completo
HTA	<i>Health Technology Assessment</i> / Tecnologias de Avaliação da Saúde
ICH	<i>International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use</i> / Conferência Internacional de Harmonização
ITF	<i>Innovation Task Force</i>
MHLW	<i>Japan Ministry of Health, Labour and Welfare</i> / Ministério da Saúde, Trabalho e Bem-Estar do Japão
NGS	<i>Next Generation Sequencing</i> / Sequenciação de Próxima Geração
PD	Farmacodinâmica
PGt	Farmacogenética
PGx	Farmacogenómica
PK	Farmacocinética
RCM	Resumo das Características do Medicamento
RCT	<i>Randomized Controlled Trial</i>
RMP	<i>Risk Management Plan</i>
RNA	Ácido Ribonucleico
SNS	Serviço Nacional de Saúde
SNP	<i>Single Nucleotid Polymorphism</i> / Polimorfismo de nucleótido único
SOP	<i>Standard Operation Procedure</i>
UE	União Europeia
WES	<i>Whole-exome Sequencing</i> / Sequenciação Total do Exoma
WGS	<i>Whole-genome Sequencing</i> / Sequenciação Total do Genoma

RESUMO

A Farmacogenómica oferece a promessa da utilização de informação genética para previsão da resposta farmacológica, relativamente à eficácia, segurança e farmacocinética de um fármaco. Nos últimos anos, tornou-se cada vez mais importante compreender os mecanismos subjacentes à heterogeneidade interindividual na resposta farmacológica – esta é uma das principais causas de falha no *drug development*, conduzindo a perdas significativas quer do ponto de vista económico, quer clínico. A Farmacogenómica apresenta-se como uma área promissora, que poderá permitir a otimização do *drug development* e trazer diversas vantagens ao mesmo, mas cuja implementação enfrenta vários desafios. Estes, porém, são superáveis, e com o apoio da União Europeia e contextualização regulamentar adequada, serão ultrapassados.

Palavras-chave: Farmacogenómica, *Drug development*, Desafios, Análise farmacogenómica, Biomarcadores genómicos, Ensaio clínico, Reação adversa, Eficácia.

ABSTRACT

Pharmacogenomics offers the promise of using genetic information to predict drug response, in terms of the drug efficacy, safety and pharmacokinetics. In recent years, it has become increasingly important to understand the mechanisms underlying drug response – this is one of the main causes of failure in drug development, leading to significant losses both from an economic and clinical point of view. Pharmacogenomics presents as a promising area, which may allow drug development optimization and bring several advantages to it, but whose implementation faces several challenges. However, these are surmountable and, with European Union support and an appropriate regulatory framework, will be surpassed.

Keywords: Pharmacogenomics, Drug development, Challenges, Pharmacogenomic analyses, Genomic biomarkers, Clinical Trials, Adverse reaction, Efficacy.

I. INTRODUÇÃO

A variabilidade interindividual na resposta terapêutica, isto é, a ocorrência de respostas diferentes, à mesma medicação, entre pacientes, é atualmente bem reconhecida: o mesmo medicamento pode ser bem tolerado e/ou eficaz em alguns indivíduos, mas provocar reações adversas graves e/ou mostrar-se ineficaz noutros (1–7). A Farmacogenômica (PGx) faz parte do conceito de "Medicina Personalizada", o qual tem recebido uma crescente atenção nos últimos anos, devido à melhor compreensão das diferenças interindividuais nas sequências de DNA (ácido desoxirribonucleico), bem como à maior capacidade de ligar a variação na resposta ao fármaco com variações no genoma humano (8).

Hoje em dia, a medicina baseia-se maioritariamente na evidência, isto é, a decisão médica é feita com base em dados empíricos: os fármacos são habitualmente testados numa grande população, sendo relatada a resposta média (6). Havendo o reconhecimento de que não existem dois pacientes iguais, verifica-se uma mudança de paradigma: começamos a abandonar a mentalidade “*one-drug-fits-all*” (ie, um fármaco adequado à população), e avançamos no sentido do “medicamento certo, para o paciente certo, na dose e tempo correto” (*‘the right drug for the right patient at the right dose and time.’*) (4,6,7), tanto na prática clínica como no *drug development* (8). É aqui que a PGx desempenha um papel fulcral.

A heterogeneidade na resposta a um medicamento coloca um grande desafio (1) e está associada a falhas que podem ocorrer em qualquer ponto do processo do *drug development*, sendo as de maior consequência as que ocorrem quando o fármaco já está em, ou terminou, os ensaios clínicos (9,10).

A PGx emerge então como uma possível solução aos problemas encontrados no *drug development* (11) e uma valiosa ferramenta para a otimização da terapêutica do paciente, num *design* de estudo mais eficiente e num processo de *drug development* melhorado (12).

No entanto, apesar de promissora, existem vários desafios à implementação da PGx, quer no *drug development* quer na prática clínica (13).

2. FARMACOGENÓMICA

2.1. Medicina Personalizada e Farmacogenômica

A Medicina Personalizada baseia-se na utilização do perfil genético de um indivíduo para escolher a melhor opção terapêutica para o mesmo, sendo o objetivo maximizar a probabilidade de eficácia terapêutica e minimizar o risco de toxicidade e reações adversas graves (3,5,6). Este conceito recebeu crescente atenção nos últimos anos, graças a uma maior compreensão das diferenças interindividuais nas sequências de DNA, assim como a capacidade de ligar variações na resposta farmacológica a variações no genoma (8). A PGx surge como um dos elementos centrais da Medicina Personalizada (3,5), recorrendo à informação genômica para o estudo das respostas individuais ao tratamento farmacológico (1-8,14,15).

2.2. Farmacogenômica e Farmacogenética

A PGx e a Farmacogenética (PGt) lidam com a base genética subjacente à variabilidade na resposta farmacológica individual (7). A definição harmonizada destes termos encontra-se na *guideline* da Agência Europeia do Medicamento (EMA), *ICH Topic E15: Definitions for Genomic Biomarkers, Pharmacogenomics, Pharmacogenetics, Genomic Data, and Sample Coding Categories* (14), adotada pela EMA, US Food and Drug Administration (FDA) e Ministério da Saúde, Trabalho e Bem-Estar (*Ministry of Health, Labour and Welfare - MHLW*) do Japão, em 2007, 2008 e 2008 respetivamente (16). A PGx é então definida como sendo o estudo de variações das características do DNA e RNA relativamente às respostas farmacológicas (14). A PGt é considerada um subgrupo da PGx, consistindo no estudo das variações na sequência de DNA em relação à resposta farmacológica (14). Esta *guideline* fornece ainda informação adicional a estas definições, sendo de realçar que estas definições abrangem medicamentos em investigação, produtos medicinais e ainda vacinas e outros produtos biológicos. A expressão “resposta farmacológica” inclui os processos de absorção e deposição (farmacocinética (PK)) e efeitos farmacológicos (farmacodinâmica (PD), eficácia e efeitos adversos). Tanto a PGx como a PGt são aplicáveis à prática clínica, *drug discovery* e *drug development* (14).

No *draft* recentemente publicado pela EMA, *Guideline on good pharmacogenomic practice* (8), é ainda acrescentado que a PGx inclui os fatores genômicos e epigenômicos que influenciam a PK, PD, eficácia e segurança de fármacos, assim como as interações com outros fármacos (*drug-drug-interactions - DDIs*) (8). Apesar das diferenças de definição, é

importante alertar para o facto que, várias vezes, os termos PGt e PGx são utilizados indistintamente, sendo intercambiáveis em várias situações (1,11).

3. CONTEXTUALIZAÇÃO

3.1. Perspetiva Histórica

Ainda há meio século atrás, muito pouco sabíamos acerca do contributo dos fatores genéticos para as doenças humanas (17). O conceito de que os traços podem ser herdados através de gerações vem dos princípios propostos por Gregor Mendel em 1865 (18). A relação entre resposta farmacológica e herança genética surgiu mais tarde, em 1932 (1,7).

No entanto, foi em 1957 que Arno Motulsky antecipou que herança genética poderia estar na base da explicação para a variabilidade na toxicidade e eficácia de fármacos, ocorrendo o advento da PGx como ciência e ferramenta de desenvolvimento (1,16). O termo “farmacogenética” foi criado em 1959 por Friederich Vogel, definindo uma nova ciência que aplicava genética e farmacologia ao estudo da influência da herança na resposta farmacológica (1).

Por volta de 1970, começaram a ser desenvolvidos métodos para determinação da ordem, ou sequência, das “letras químicas” do DNA (17). Em 1990, *National Institutes of Health* (NIH), o *U.S. Department of Energy* e vários parceiros internacionais, uniram-se na tarefa de sequenciar o genoma humano completo. Este esforço internacional foi o Projeto Genoma Humano, o qual foi concluído em Abril de 2003 (17). O termo “farmacogenómica” foi introduzido no final anos 90, pouco antes da conclusão da sequenciação completa do genoma humano e perceção que vários genes apresentavam polimorfismo (1). Após a conclusão do Projeto Genoma Humano, houve uma explosão de informação relacionada com a suscetibilidade genética a doenças complexas e variabilidade genética na resposta farmacológica começou a ser observada (3).

3.2. Variabilidade Interindividual

O reconhecimento das diferenças interindividuais na resposta farmacológica foi um passo essencial em direção à otimização da terapêutica (4,7). No entanto, é importante ter em mente que a variação na resposta a um fármaco é atribuída a uma complexa interação de múltiplos fatores para além da genética (1,5). Estes fatores podem ser intrínsecos ao

paciente (idade, gênero, disfunção de órgãos, doença, etnia, entre outros, sendo aqui que se insere a genética) ou extrínsecos (exposição ambiental, dieta, medicação, DDIs) (1–5,7).

As variações de interesse para a PGx são as que afetam genes envolvidas na PK, PD, eficácia e toxicidade do fármaco (8,16,19). Em qualquer passo da PK pode existir variabilidade genética: por exemplo, polimorfismo genético em genes envolvidos no metabolismo e transporte do fármaco afetam a disponibilidade no local de ação. Na PD, variantes que afetem proteínas-alvo (recetores, enzimas e proteínas sinalizadoras) afetam a sensibilidade do indivíduo ao fármaco (19).

3.3. Variantes Genéticas

As variantes genéticas podem ser determinadas no genoma germinativo ou no genoma tumoral. Uma variação germinativa é qualquer variação detetável e herdável na linhagem de células germinativas, tais como polimorfismo genético em genes que codificam enzimas metabolizadoras de fármacos. As mutações somáticas são alterações acidentais na sequência genômica de DNA, que podem provocar cancro. Enquanto as variações germinativas podem potencialmente prever a eficácia e toxicidade de um fármaco, as mutações somáticas têm sido utilizadas para otimizar a escolha do agente quimioterapêutico e melhorar a eficácia (11).

As variantes genéticas normalmente utilizadas na avaliação em PGx incluem polimorfismos de nucleótido único (*single nucleotid polymorphism* – SNP), inserções de nucleótidos, deleções de nucleótidos, *tandem repeat*, variação do número de cópias (CNV) e translocações cromossômicas. As mais estudadas são os SNPs, que consistem em substituições de um único par de bases e representam o tipo de polimorfismo mais estudado no genoma humano (1,11). O polimorfismo genético pode influenciar a função do gene ou a abundância do seu produto (expressão génica). Este implica a ocorrência de mais que uma forma (ou "morfo") na população, com uma frequência superior a 1%. Esta definição tem um uso limitado devido às diferenças interpopulacionais na distribuição de mutações (8). Diferenças interindividuais no estado epigenético do genoma (por exemplo, metilação do DNA e modificações nas histonas) podem também contribuir para a variabilidade na resposta farmacológica através da regulação da expressão génica (1).

4. APLICAÇÕES DA PGx

A identificação de fatores genómicos que influenciam a resposta ao fármaco tem-se concentrado em enzimas responsáveis pela metabolização do fármaco (enzimas do citocromo P540 (CYPs), enzimas de fase II); transportadores; e alvos farmacológicos/terapêuticos (por exemplo, recetores e moléculas envolvidas na transdução do sinal) (8).

A análise é realizada principalmente no genoma germinativo, mas inclui também genoma somático tumoral ou o genoma de agentes infecciosos (8). Atualmente a PGx desenvolve e aplica biomarcadores (BM) com as seguintes finalidades:

- Design de ensaios clínicos (CT) e drug development – os princípios da PGx foram incorporados com sucesso em todas as fases de desenvolvimento, da fase pré-clínica à Fase III de ensaios e na fase pós-aprovação (1). Numa fase inicial dos CTs, quando se sabe à partida que a via de *drug disposition* é polimórfica, a PGx pode ser aplicada para excluir pacientes que são metabolizadores pobres ou dirigir uma abordagem à dosagem guiada pelo genótipo (*genotype- guide dosing approach*), numa fase mais tardia (1).
- Identificar pacientes em risco de reações adversas – Toxicidade e reações adversas graves são responsáveis por uma quantidade considerável de mortes e hospitalizações, pelo impedimento da entrada no mercado de potenciais fármacos e pela retirada de medicamentos aprovados na fase pós-comercialização (1). As abordagens proporcionadas pela PGx podem ser utilizadas para descobrir o(s) potencial(ais) gene(s) associado(s) a estas, e no desenvolvimento de BMs que permitam avaliar os pacientes em risco (1).
- Selecionar pacientes com uma maior probabilidade de beneficiar de determinado tratamento – Uma terapêutica individualizada é particularmente importante em duas situações: fármacos com uma margem terapêutica estreita e quando as consequências da toxicidade ou falta de eficácia do mesmo são graves e potencialmente fatais (1).
- Estabelecer dosagem racional para garantir o uso seguro e eficaz dos medicamentos – Ajustes de dose com base em informação PGx permitirá uma individualização do tratamento de acordo com fatores genéticos. Uma dosagem baseada no genótipo pode ajudar a identificar a dose inicial mais próxima da dose estável e melhorar a eficácia e segurança (1).

5. FARMACOGENÔMICA NO DRUG DEVELOPMENT

É do conhecimento geral que, na Indústria Farmacêutica, o número de compostos candidatos identificados durante a *drug discovery* é enorme comparativamente ao número de compostos que realmente conseguem chegar ao mercado (Anexo I). A falha pode ocorrer em qualquer ponto do processo do *drug development*, porém, as falhas de maior consequência são as que ocorrem quando o fármaco já está em, ou terminou, os CTs (9).

A aplicação dos princípios da PGx ao *drug development* é um processo contínuo, que se inicia na descoberta, continuando no período pós-comercialização (13,16), de forma a avaliar a correlação entre genômica e resposta ao fármaco, a compreensão da doença ou o mecanismo farmacológico do fármaco. A identificação de biomarcadores genômicos (BMG), envolvidos na variabilidade da resposta ao fármaco poderá ser valiosa para a otimização da terapêutica do paciente, informação a incluir no Resumo das Características do Medicamento (RCM) e um *design* de estudo mais eficiente (12). A maioria das descobertas PGx têm surgido na fase de pós-comercialização, mas parece ser consensual a utilidade e importância da implementação desta abordagem em todas as fases de programas de *drug development* (16).

5.1. Considerações Das Análises PGx

5.1.1. DNA Data Sequencing

Ao planejar a análise de sequências genômicas existem vários fatores a ter em conta. Na *Guideline on good pharmacogenomic practice* (8), recentemente publicada pela EMA, é recomendado ter em atenção: estudo de variantes genômicas relevantes, particularmente as funcionalmente importantes; uso de métodos apropriados para isolamento de DNA, que produzam DNA de alta qualidade; validação dos resultados de sequenciação críticos; utilização prudente de bases de dados de sequências; aplicação de métodos bioinformáticos, incluindo algoritmos relevantes, e validação dos mesmos (8).

5.1.2. Qualidade de Análise PGx

A recolha de amostras genômicas em todas as fases de estudos de desenvolvimento clínico é altamente encorajada (8,20,21). A manutenção da integridade e qualidade das amostras é importante e tem um enorme impacto na utilidade científica e fiabilidade dos

dados genómicos obtidos, pelo que padronizar a manipulação e processamento de amostras genómicas se reveste da maior importância (12).

- Variações Pré-analíticas

As variações pré-analíticas englobam os seguintes passos: colheita de amostras, rotulagem, transporte para o local de análise e armazenamento até ao procedimento analítico ser executado (8).

Estas devem ser minimizadas através da adesão a *standard operation procedures* (SOPs), validados ao longo de todo o trabalho, de forma a garantir a melhor qualidade possível da amostra recolhida (8). Recomendações e requisitos mais detalhados neste sentido são fornecidos no *Draft ICH Guideline on genomic sampling and management of genomic data E18* (12).

- Variações Analíticas

Relativamente à componente analítica das análises PGx, existem inúmeros aspetos que influenciam os resultados e que é necessário ter em conta, nomeadamente a metodologia usada, tipo de amostra, variações intrapaciente, entre outros fatores (8).

Existe um fator a que gostaria de dar especial destaque, pela importância e falhas existentes no mesmo: a acreditação de análises PGx. Nem todos os Estados Membros (EM) da União Europeia (UE) requerem acreditação por uma autoridade pública para realizar análises PGx. No entanto, a PGx implica o seu uso, uma vez que, ao influenciar a toma de uma decisão, é necessária uma análise meticulosa, que conduza a uma ligação genética inequívoca. Este facto evidencia a necessidade de uma regulação apropriada e harmonizada (8).

5.1.3. Biomarcadores Genómicos

- Definições

BMs são indicadores biológicos ou físicos que podem ser medidos e avaliados objetivamente. Estes mostram traços específicos ou alterações que estão relacionadas com uma doença ou uma condição particular (20). De acordo com o *ICH Topic E15: Definitions for Genomic Biomarkers, Pharmacogenomics, Pharmacogenetics, Genomic Data, and Sample Coding Categories* (14), um BMG define-se como sendo uma característica mensurável do DNA e/ou RNA, que é indicador de processos biológicos normais, processos patogénicos, e/ou resposta a uma dada terapêutica ou intervenção (14).

- Validade clínica e validade analítica

As tecnologias “-ómicas” contribuíram significativamente para o desenvolvimento de BMs que podem permitir uma identificação prospetiva de populações de pacientes mais predispostos a beneficiar com determinado fármaco ou a experienciar uma reação adversa (22).

Existem 2 aspetos chave para alcançar estes objetivos de forma bem-sucedida: validade clínica, isto é, a utilidade do BM na identificação de populações relevantes (21,22); e validade analítica, que avalia a metodologia usada na medição do BM (22). A validação deverá ser realizada o mais cedo possível durante o desenvolvimento, para que os primeiros achados possam ter também impacto nas fases tardias do desenvolvimento clínico (8).

A validação clínica de um BMG é habitualmente exigida de forma a confirmar a associação deste com um fenótipo funcional relevante para a PK, eficácia e segurança clínica. A *Guideline on good pharmacogenomic practice* (8) irá impor requisitos necessários ao *design* do estudo, para permitir a validação do BMG para uso clínico ou no *drug development* (8).

5.1.4. Importância e Impacto do Desenvolvimento Tecnológico

O rápido desenvolvimento dos métodos de sequenciação de DNA é um dos avanços técnicos mais significativos a nível científico nos últimos anos. Avanços na bioestatística, computação e bioinformática permitiram um crescimento exponencial da investigação genética (23). As novas tecnologias, como a sequenciação de próxima geração (*next generation sequencing* - NGS), e o rápido desenvolvimento das ciências computacionais e da informação ajudam a melhor entender as consequências da variação genética, considerando também a epigenética e interações gene-ambiente e a sua tradução em fenótipos individuais clinicamente relevantes (15). Com o aparecimento da *HapMap database*, desenvolvimento de algoritmos de seleção, e melhorias nas tecnologias de genotipagem, foi possível a criação de abordagens cada vez melhores (19). A *HapMap database* foi entretanto “ultrapassada” pelo “*1000 Genomes Project*” (24), atualmente o maior catálogo público existente (25), que se estabeleceu como o *standard* de investigação de dados genéticos e genómicos populacionais (24).

- Abordagens à investigação farmacogenómica

Existem 3 abordagens PGx principais que são aplicadas ao *drug development*: estudos de gene-candidato, estudo de associação do genoma completo (GWAS) e sequenciação total

Desafios Técnicos e Regulamentares da Farmacogenómica do exoma e genoma (*whole-exome sequencing* – WES e *whole-genome sequencing* – WGS, respetivamente) (11,16,19).

Os estudos de gene-candidato foram a primeira abordagem utilizada nos estudos PGx, uma vez que não requeriam acesso ao genoma humano completo (16). Após a realização do Projeto Genoma Humano (11), surgiram os GWAS, que passaram a ser frequentemente utilizados na identificação de *loci genéticos* e da sua importância para as diferenças interindividuais na ação do fármaco (21). Ao contrário dos primeiros, o GWAS fornece uma abordagem "livre de hipótese", que facilita a possível identificação de variantes genéticas em novos genes que possam estar envolvidos tanto na PK e PD do fármaco, como mecanismos subjacentes às interações gene-fenótipo (19). Os GWAS assumem que todo o material genético tem igual hipótese de afetar a resposta farmacológica, considerando todos os genes e sequências não-codificantes do genoma (11).

Recentemente, surgiram a WES e WGS. Estas consistem em abordagens mais abrangentes, que analisam o material genético humano completo para as variantes relevantes na resposta farmacológica (16,26).

5.1.5. Apoio Científico e Técnico

A *Innovation Task Force* (ITF) (27), estabelecida pela EMA, consiste num grupo multidisciplinar que inclui competências científicas, regulamentares e legais (27). Esta plataforma oferece *briefing meetings* com especialistas da Rede Europeia, que são preparatórias para decisões formais no *drug development* e proporcionam uma zona de *soft landing* no ambiente regulamentar (28).

Adicionalmente, a EMA apoia investigação acerca do uso de BM e novos métodos para o desenvolvimento de medicamentos e estabeleceu um procedimento de qualificação para aconselhar e/ou dar opinião acerca de um BM ou metodologia, e a sua aceitabilidade para um uso específico em investigação ou desenvolvimento (29).

Com o objetivo de impulsionar a investigação clínica na Europa, a Comissão Europeia (CE) propôs uma nova legislação europeia, em substituição da atual diretiva para CTs (20). A adoção desta nova legislação seria altamente importante para a Medicina Personalizada, uma vez que abrange fármacos destinados a populações de pacientes definidas com rigor. A participação dos vários EMs em CTs seria relevante para o cumprimento dos objetivos de recruta (22). Estratégias deste género poderiam ajudar a otimizar a validação de BMs, assim

como reduzir o número de pacientes a incluir no CT para demonstrar a eficácia do fármaco. No entanto, um decréscimo marcado da exposição pré-comercialização aumenta a importância da farmacovigilância (FV), o que também está previsto nas *guidelines* da EMA (22,30).

5.2. Desenvolvimento pré-clínico

Polimorfismos genéticos que afetem vias mecanísticas relevantes para a PD, eficácia e toxicidade do fármaco, podem ser determinados antes da Fase I de estudos clínicos. De forma semelhante, fatores genéticos que afetem o metabolismo, transporte e outros parâmetros PK do fármaco podem ser estudados *in vitro* e *in vivo* previamente ao início destes estudos. Os resultados obtidos podem ser posteriormente incorporados no *design* de estudos de fase inicial em humanos (16). Em concordância está o disposto na *Guideline on the use of pharmacogenetic methodologies in the pharmacokinetic evaluation of medicinal products* (21), da EMA: estudos *in vitro* do metabolismo humano devem ser conduzidos previamente à Fase I, isto é, antes da exposição humana, e a possibilidade de influência genética na PK do fármaco deve ser considerada o mais cedo possível na Fase I (21).

Os alvos farmacológicos podem também ser identificados através do perfil de efeitos adversos, sendo que a PGx oferece o potencial de excluir de ensaios clínicos e, eventualmente, de cuidados clínicos, pacientes em risco de efeitos adversos (16).

5.3. Ensaios Clínicos

Os ensaios clínicos são, de acordo com o Regulamento (UE) N.º 536/2014 do Parlamento Europeu e do Conselho de 16 de abril de 2014 (31), «qualquer investigação conduzida no ser humano, destinada a descobrir ou verificar os efeitos clínicos, farmacológicos ou os outros efeitos farmacodinâmicos de um ou mais medicamentos experimentais, ou identificar os efeitos indesejáveis de um ou mais medicamentos experimentais, ou a analisar a absorção, a distribuição, o metabolismo e a eliminação de um ou mais medicamentos experimentais, a fim de apurar a respetiva segurança ou eficácia» (20,31).

No contexto do *drug development*, os ensaios clínicos são um passo necessário para determinar se um fármaco é seguro e eficaz (10,31). Geralmente, este processo demora vários anos até que o fármaco passe as Fases I, II e III e seja aprovado pela Autoridade

Reguladora (10). Cerca de 50% dos fármacos que alcançam a fase final de CTs não progredem devido a problemas relacionados com eficácia ou toxicidade. Há ainda ocasiões em que, ao chegar ao mercado e ficar disponível a uma vasta população de pacientes, surgem problemas que previamente não tinham sido detetados. Estas ocorrências acarretam um custo enorme para a empresa envolvida no seu desenvolvimento. Uma das principais razões por trás destas falhas imprevisíveis é a heterogeneidade individual na resposta à medicação, devida a diferenças individuais no metabolismo, *drug disposition* e polimorfismo de proteínas alvo (9).

5.3.1. Ensaios Clínicos Genomicamente Guiados

O modelo atual para conduzir CTs e o *drug development* é bastante ineficiente e dispendioso, sendo, portanto, insustentável e ilustrando a necessidade de adotar CTs genomicamente guiados. Possuímos o conhecimento necessário para evitar que pacientes experienciem efeitos secundários significativos quando recebem medicação prescrita – a eliminação destes é uma prioridade e um objetivo realístico. Estabelecer uma eficácia adequada para todos os agentes terapêuticos poderá ser mais complexo, mas levaria a uma redução drástica de desperdícios na sociedade. Ambos os objetivos são atingíveis (26).

Uma forma de contornar a falha de agentes terapêuticos devido a efeitos secundários intoleráveis ou eficácia terapêutica indesejável é a estratificação de pacientes de uma grande população através de informação PGx (11). Um *screening* genómico e seleção de indivíduos com os mesmos BMG de interesse iriam reduzir a heterogeneidade (26), tornando possível a pré-seleção de um grupo que não possua variantes genéticas relacionadas com resistência ao fármaco ou reduzir a dosagem em indivíduos portadores das variantes genéticas associadas a alta probabilidade de efeitos adversos em CTs.

Com o aumento do custo dos CTs e os compostos testáveis limitados, várias empresas já começaram a considerar a realização de pesquisas PGx nas fases iniciais do *drug development* e CTs genomicamente guiados, para que os dados PGx possam ser incorporados para aprovação de novos fármacos e diminuir o risco de rejeição ou atraso na aprovação (11). O desenvolvimento de fase inicial é um marco importante no processo global de investigação e desenvolvimento (I&D), uma vez que representa o primeiro contacto do medicamento com seres humanos. É uma fase caracterizada e limitada por amostras de pequenas dimensões e ensaios de curta duração, devido a razões éticas e

económicas, bem como por incertezas relativamente a doses, medição de resultados, populações-alvo, eficácia e parâmetros de toxicidade (16).

O objetivo no final do programa de desenvolvimento clínico é a obtenção de uma dosagem ou recomendação de tratamento clara, assegurando um tratamento seguro e eficaz (21). Idealmente, as variantes genéticas críticas poderiam ser estabelecidas para todos os medicamentos em desenvolvimento antes de iniciar a Fase III dos CT (26). Uma aceitável validade analítica do ensaio deve ser demonstrada o mais cedo possível durante o desenvolvimento clínico, para que os primeiros achados clínicos possam ter também impacto nas fases tardias do desenvolvimento clínico (8).

5.3.2. Orientações para Aplicação da PGx nas diferentes fases de CTs

Na *Guideline on the use of pharmacogenetic methodologies in the pharmacokinetic evaluation of medicinal products* (21) da EMA, são esclarecidos os requisitos relacionados ao uso da PGx na avaliação PK de medicamentos, sendo um dos tópicos abordados precisamente em que situações e em que fases do desenvolvimento clínico devem os estudos PGx ser realizados (21). Uma orientação similar foi elaborada nos EUA e no Japão (28,32).

O armazenamento prospetivo de DNA para análises genotípicas é recomendado em todas as fases de desenvolvimento, inclusive quando não existem indicações óbvias de uma influência genética na PK (28).

- Fase I

De acordo com o disposto na *guideline*, estudos *in vitro* do metabolismo humano devem ser conduzidos previamente à Fase I, isto é, antes da exposição humana. A possibilidade de influência genética na PK do fármaco deve ser considerada o mais cedo possível na Fase I (4).

Quando, com base em dados *in vitro* ou dados clínicos preliminares, se prevê ou se sabe que o genótipo afeta a PK do composto farmacologicamente ativo numa extensão clinicamente relevante, é necessário proceder-se à genotipagem dos genes indicados no maior número de estudos de Fase I possível, para aumentar a quantidade de informação que suporta as recomendações para o uso em subpopulações geneticamente definidas. Se se verificar uma elevada variabilidade interindividual que possa influenciar a segurança e/ou eficácia, ou se diferenças *major* inexplicáveis na PK surgirem entre grupos étnicos, é

recomendado que investigações destinadas a identificar as causas (genéticas ou não-genéticas) dessa variação sejam realizadas (4).

- Fase II

Se os estudos de Fase I indicarem que existe uma influência genética na PK do fármaco, numa extensão clinicamente relevante, isto deve refletir-se no design dos estudos de Fase II (exploratórios, *dose-finding*). O objetivo último dos estudos de Fase II será otimizar a seleção de doses e o *design* dos estudos de Fase III, incluindo se deve ser realizada dosagem com base no genótipo, ou se não é necessário ajuste (4).

- Fase III

Já na Fase III (confirmatória), se os dados disponíveis indicarem que há uma diferença significativa na exposição ou distribuição do fármaco na subpopulação determinada, é exigida a genotipagem para os genes relevantes em todos os pacientes incluídos na Fase III. É altamente recomendado o armazenamento de amostras para possíveis análises PGx futuras (4).

5.3.3. Designs de Estudo

No *design* de um CT, aspetos relacionados com a variação genómica têm de ser considerados, sendo de extrema importância para a obtenção de um bom resultado (8).

A validação clínica de um BMG é habitualmente exigida, de forma a confirmar a associação deste com um fenótipo funcional relevante para a PK, eficácia e segurança clínica. A escolha do biomaterial deverá também ser adequada ao objetivo do estudo. É importante, assegurar no *design* do estudo que a qualidade do tecido de diagnóstico é maximizada e que há minimização das diferenças de qualidade entre amostras diferentes (8).

Em ensaios PGx de fase inicial, a realização de *Randomized controlled trials* (RCT) aparenta ser mais favorável, uma vez que estes fornecem informação mais precisa acerca das propriedades preditivas de um BMG. Apesar de os RCTs serem mais dispendiosos, estes podem retornar o investimento ao fornecer informação mais precisa acerca da eficácia e segurança do fármaco nas subpopulações de interesse e facilitar as fases de desenvolvimento avançadas, tornando-as mais focadas e menos demoradas. No entanto, se em estudos *in vitro*, for demonstrada uma clara associação entre polimorfismo genético e resposta farmacológica, uma randomização não será ética. *Designs* adaptados, baseados nos dados PGx recolhidos na fase inicial dos estudos, poderão melhorar a eficiência e a relação custo-

eficácia dos estudos PGx (16). Estes estão a ser propostos cada vez mais, permitindo uma abordagem mais centrada no doente. No entanto, no presente, a experiência regulamentar é limitada (8).

- Desenvolvimento exploratório de BMG

BMG preditivos podem ser identificados pela primeira vez durante estudos exploratórios ou avaliados durante os mesmos. Uma variabilidade significativa e sem explicação na resposta interpacientes (discrepâncias), em qualquer fase do desenvolvimento clínico, justifica uma investigação para identificar uma possível associação com um BMG. Informação relacionada com estes pode também surgir de observações anteriores, em fármacos com características semelhantes (por exemplo, substrato para a mesma enzima) (8).

A ocorrência de *bias* de seleção, relativas à disponibilidade de amostras biológicas de todos os sujeitos, ou falhas relacionadas com o ensaio em questão, devem ser minimizadas. Tal facto poderá ser particularmente problemático nos estudos caso-controlo, especialmente se baseados em recrutamento ou análise retrospectiva (8).

- Desenvolvimento confirmatório

A confirmação da validade clínica de um BMG deverá ser realizada quando este tiver demonstrado evidência suficiente durante o desenvolvimento exploratório (8). O *design* do estudo depende, até certo ponto, dos *outcomes* que estão a ser avaliados – logo, para um BMG que possa prever uma reação adversa rara grave, um *design* caso-controlo poderá ser mais apropriado que um RCT prospetivo. É crítico que a validade analítica do ensaio esteja estabelecida e que o risco de falha seja minimizado, para confirmação da validade clínica (8).

Na *Guideline on good pharmacogenomics practice* (8), são indicados 2 *designs* de RCT que podem ser utilizados:

- unselected RCT, no qual a elegibilidade não está baseada no estado do BMG. Este é o *design* de eleição para validação clínica de BMGs que avaliem a eficácia do fármaco ou sejam utilizados na prevenção de reações adversas comuns. A inclusão de um grupo controlo e a estratificação da randomização, consoante o BMG seja positivo ou negativo, permitem uma estimativa da sensibilidade, especificidade e valor

predictivo. O tamanho de amostra necessário poderá ser relativamente grande comparativamente a outros *designs* (8) (Anexo 2).

– Design enriquecido, em que a elegibilidade é determinada pelo *status* do BMG. Este *design* é mais adequado quando o BMG constitui ou influencia o alvo terapêutico (fármaco). São necessárias uma forte plausibilidade na relação BMG-doença e uma evidência precoce suficientemente persuasiva da relação BMG-resposta farmacológica. A aprovação regulamentar da exclusão de pacientes com resultado negativo para o BM dependerá da força da evidência fornecida para a falta de efeito nesses pacientes (8) (Anexo 3).

- Considerações para a seleção da dose

Se um determinado genótipo está associado ao risco de efeitos adversos devido a uma exposição aumentada, é apropriada a aplicação de um esquema de dosagem estratificada para estes grupos. As estratégias de dosagem devem ser apropriadamente aperfeiçoadas para estudos baseados no genótipo, tendo em conta os regimes atualmente utilizados, as formulações de diferentes dosagens disponíveis e as características farmacológicas do fármaco. Em alternativa, se já existir conhecimento que pacientes com um determinado genótipo não têm benefício com determinada terapêutica, será apropriado a seleção de um *design* de estudo que inclua um tratamento diferente para portadores do genótipo em causa (8).

5.4. Pós-comercialização e Farmacovigilância

No momento de autorização de introdução no mercado (AIM), a informação acerca da segurança do fármaco é necessariamente escassa, dada a exposição nos CTs ser relativamente limitada, devido aos bem definidos critérios de inclusão e condições para o tratamento farmacológico. Reações adversas raras, mas sérias, são frequentemente identificadas após a introdução no mercado e maior exposição populacional, podendo várias vezes estar associadas a fatores genéticos (28).

Portanto, o aumento da consideração da PGx na fase pós-autorização do medicamento, garantindo uma compreensão apropriada da genómica na FV, era necessária e conduziu à elaboração de uma *guideline* pela EMA a abordar os aspetos chave para o uso de metodologias PGx na avaliação FV de produtos medicinais: *Guideline on key aspects for the use*

of pharmacogenomic methodologies in the pharmacovigilance evaluation of medicinal products (30). Esta *guideline* requer a introdução sistemática de considerações PGx no *Risk Management Plan* (RMP) para terapêuticas alvo, fornece requisitos para monitorização e colheita de dados genômicos pós-autorização, e orientações acerca da colheita e armazenamento de amostras genômicas durante ensaios clínicos e após a ocorrência de reações adversas sérias, falta de eficácia ou agravamento inesperado de situações na fase pós-autorização. São facultadas ainda orientações acerca do tipo de evidência necessária para identificação de sinais, e como estes devem ser reportados às autoridades competentes (30).

5.4.1. Informação PGx no RCM

A PGx tornou-se uma parte integrante do *drug development* e FV, o que se reflete na incorporação de informação PGx nas informações de produto na UE (28).

O RCM constitui uma parte intrínseca e integral da AIM e tem como função guiar o tratamento do paciente. Este é a base de informação para profissionais de saúde, indicando como usar o medicamento de forma segura e eficaz, estabelecendo, portanto, os elementos chave acerca de benefícios e riscos relevantes para o uso clínico, os quais são definidos durante o processo de avaliação regulamentar do medicamento (23). A inclusão de informação PGx no RCM é especialmente importante em medicamentos com margem terapêutica estreita, dado que uma pequena sobredosagem representa um risco substancialmente maior de reações adversas (28). Quando possível, o RCM deve conter informação acerca de variações interindividuais importantes, relativas à PK e resposta ao fármaco, e, em que extensão esta variação pode ter origem genética (8).

Atualmente, no momento do registo inicial do medicamento, o RCM já tem disponível informação PGx. Porém, para que esta informação seja obtida ou melhorada, é essencial que exista recolha de informação PGx após o registo, de forma a atualizar o RCM durante o ciclo de vida do medicamento. É recomendado que o Titular de AIM se dedique a fornecer informação PGx relevante e atualizada, facilitando assim o uso adequado desta por médicos e pacientes (8). Consequentemente, as terapias farmacológicas são adaptadas à composição genética do indivíduo, conduzindo à melhoria do balanço benefício/risco do tratamento, otimização da escolha da medicação e dosagem, conduzindo a uma eficácia melhorada e minimização dos riscos de reações adversas (23).

5.4.2. Secções do RCM e impacto da informação farmacogenómica

A inclusão de informação nas secções “principais” do RCM, isto é, em que a informação tem um impacto direto no tratamento do paciente, era relativamente baixa comparativamente a outras secções do mesmo: “Indicações Terapêuticas” – 3.5%, “Posologia e modo de administração” – 4.4%) e “Contraindicações” – 6.4% (23) (Anexo 4). Porém, em novos medicamentos autorizados, um número crescente inclui a informação PGx nas “Indicações terapêuticas”, umas das seções mais relevantes do RCM (23).

A descrição e o local onde está a informação PGx no RCM tem um impacto importante na comparticipação não só do medicamento mas também dos testes de diagnóstico complementar utilizados, assim como na sua utilização por profissionais de saúde (23).

Parece haver uma distinção entre fármacos em que a informação PGx incluída está maioritariamente relacionada com a PK e fármacos que predominantemente se relacionam com a eficácia e segurança do tratamento para o paciente (23). Dependendo da margem terapêutica do fármaco e da importância da via afetada, as consequências de polimorfismos relacionados com a PK podem ser mais ou menos severas. Na maioria dos casos em que a informação PGx se relaciona com a PK, os benefícios ultrapassam os riscos e, portanto, a informação é incluída no RCM nas seções “Advertências e precauções especiais de utilização”, “Interações medicamentosas” ou “Propriedades farmacocinéticas” (23). Em contraste, quando o polimorfismo ocorre ao nível do recetor-alvo, o BMG é crucial para a eficácia clínica do fármaco e escolha terapêutica. Quando o BMG puder ser crítico e diretamente preditivo de reações adversas sérias e/ou puder exercer um papel importante na exclusão de determinados pacientes do tratamento, a informação PGx irá ser colocada nas seções “principais” do RCM – “Indicações terapêuticas”, “Posologia” ou “Contraindicações” (23).

5.4.3. Informação farmacogenómica em RCMs na UE

A EMA, à semelhança da FDA, apresenta cada vez mais informação PGx nos RCMs (23). Um número substancial de medicamentos autorizados pela EMA contém informação PGx no RCM (28,33). Uma análise dos medicamentos avaliados de acordo com o procedimento centralizado, entre outubro de 1995 e outubro de 2013, mostrou que cerca de 15% dos produtos contém informação PGx no RCM, com impacto direto no tratamento do paciente (23,28) (Anexo 4). Atualmente, cerca de 150 medicamentos aprovados pela CE

contém, no seu RCM, informação PGx (8), indicando que a PGx se tornou parte integral do desenvolvimento e fase pós-comercialização, com impacto significativo na gestão dos benefícios e riscos do uso clínico.

Encontram-se publicadas recomendações regulamentares relativas à forma como a informação PGx deve ser apresentada no RCMs, tanto pela CE (20,33), como pela EMA – esta estabelece recomendações e requisitos à investigação e aplicação da PGx no *drug development* (8,21,32) e na FV (30). Adicionalmente, a EMA publicou orientações acerca da importância da identificação e validação de BM e desenvolveu várias atividades e procedimentos para identificação e validação dos BMG (23,27,29,34,35).

6. DESAFIOS À IMPLEMENTAÇÃO NO DRUG DEVELOPMENT

Apesar de promissora, existem vários desafios à implementação da PGx, quer no *drug development* quer na prática clínica. Dado o elevado número de desafios que poderiam ser enumerados, irei focar a minha atenção apenas naqueles que considero mais pertinentes à implementação da PGx no *drug development* e transição para a prática clínica:

- Limitações existentes, nomeadamente o conhecimento limitado, quer de genótipos e fenótipos relevantes para a resposta farmacológica, relacionados com a doença e acerca de populações alvo e subpopulações étnicas relevantes, quer acerca da tecnologia disponível e conhecimento necessário para interpretar os resultados de estudos PGx (16). É necessário aprender como usar eficazmente a quantidade massiva de sequenciações e achados laboratoriais para promover a compreensão do mecanismo farmacológico (36);
- Falta de harmonização, através de uma *guideline* ICH acerca da amostragem e gestão de dados genómicos obtidos em CTs, dificultando a recolha de amostras e a condução de investigações genómicas, de forma consistente, e estudos clínicos à escala global (12);
- Relativamente aos BMGs, surgem diversos desafios, dos quais gostaria de destacar a necessidade de BMGs mais robustos para investigação (11), eventual impossibilidade de estabelecer a sensibilidade, especificidade e valor preditivo em estudos de fase inicial (8), necessidade de confirmação da sua utilidade para aplicação à prática clínica (23) e considerações éticas na confirmação prospetiva de BMs identificados, relacionadas com o estudo de fármacos em populações com o BMG negativo para confirmação da falta de eficácia nessa população (23);

- Necessidade de testes PGx precisos e confiáveis, abrangendo o máximo de alvos possível, diretos para interpretação e economicamente acessíveis (16). No entanto, estes estão associados a custos elevados (11) e a relação custo-eficácia destes testes, assim como da implementação da PGx, precisa de ser estudada e demonstrada previamente à sua implementação generalizada (16);
- Do ponto de vista ético, a obtenção de informação sensível, como indicadores de risco de determinadas doenças, mas que não é relevante para o uso pretendido (*incidental findings*) são um dos desafios a mencionar (8). Relativamente a questões de privacidade e confidencialidade, o processamento e manuseamento das amostras e dados genómicos devem ser realizados de forma a assegurar a proteção da confidencialidade de dados pessoais dos indivíduos, pelo que metodologia de segurança apropriada deverá ser implementada, recorrendo a esquemas de codificação e restrições de acesso, em todos os passos da análise e armazenamento (12);
- A nível regulamentar, desafios na inclusão de informação PGx no RCM incluem a tradução da informação PGx recolhida em informação clinicamente relevante e significativa, com o nível de evidência científica necessária para justificar a sua inclusão no mesmo (23,28). Mais, apesar de o RCM ser uma importante ferramenta para o desenvolvimento da medicina personalizada, não existe ainda esclarecimento dos aspetos custo-benefício (23);
- Um problema para a integração da PGx, transversal ao *drug development*, vigilância e cuidados clínicos, relaciona-se com a viabilidade de testes (genómicos) em ambiente clínico, por exemplo, disponibilidade do teste por toda a UE, a sua correta interpretação e avaliação da evidência da sua utilidade clínica (28). É necessário demonstrar às entidades responsáveis, Sistema Nacional de Saúde (SNS) no caso de Portugal, que há uma melhoria do custo-benefício na aplicação de tratamento guiado pela PGx na prática clínica (utilidade clínica), e portanto, também necessário uma adequada avaliação de tecnologias da saúde (*health technology assessment* – HTA) e sistema de participação (28). Porém, existem vários fatores que poderão tornar as decisões regulamentares, HTA e de participação muito mais complexas, como um potencial desalinhamento dos ciclos de vida de diagnósticos complementares e medicamentos e testes PGx incluídos na forma de diagnóstico complementar (28);
- Do ponto de vista das Indústrias Farmacêuticas, estas não têm incentivos para defender a medicina de precisão (26). A metodologia dispendiosa PGx (16,26), a associação a um aumento de custo para o *drug development* (11), o eventual mercado

limitado (16,26) e o resultado da eficácia apenas num subgrupo de pacientes (26) são das principais preocupações encontradas;

- Desafios políticos, relacionados com o estabelecimento de um enquadramento legal adequado relativo à proteção de dados (12), diferentes organismos para regulação de medicamentos e autorização de dispositivos, e um sistema de cuidados de saúde heterogéneo ao longo da UE (28);
- Uma formação adequada deverá ser dada a investigadores e profissionais de saúde, para que as descobertas PGx sejam devidamente disseminadas e interpretadas (11). A falta de formação, consciencialização e de ferramentas que apoiem os prescritores são um dos desafios a ser superados (28).

7. SUPERAÇÃO DOS OBSTÁCULOS

É inegável que existem inúmeros desafios e obstáculos à implementação da PGx, quer no *drug development*, quer na prática clínica. Porém, o avanço científico e tecnológico, o reconhecimento crescente do potencial da PGx e uma maior atenção por parte da comunidade científica e da própria Indústria Farmacêutica, torna estes desafios cada vez menos impeditivos, mas apenas aspetos a melhorar e que necessitam de ser ultrapassados para o sucesso da PGx.

Os custos de genotipagem estão a diminuir, e os testes PGx tornaram-se uma valiosa ferramenta na redução de reações adversas e na melhoria da eficácia de diversos tratamentos farmacológicos (28). O desenvolvimento das tecnologias de sequenciação e abordagens têm aumentado a viabilidade e a precisão do estudo da PGx e conduzido à publicação de bastante informação acerca da mesma (36). Poderá ainda ser possível, através da tecnologia PGx, facilitar o desenvolvimento de fármacos para populações vulneráveis ou doenças raras, reduzir a disparidade étnica na aplicação de descobertas científicas e contribuir para uma melhoria global da saúde pública (16). A genotipagem de subgrupos em risco de efeitos adversos pode ainda permitir a reintrodução de fármacos eficazes, que foram retirados pelas Autoridades Regulamentares por ocorrência de efeitos adversos raros, mas graves, durante o período pós-comercialização. Tal “resgate”, “ressuscitação” e “redefinição” de fármacos foi já proposto como uma iniciativa chave na luta contra a estagnação no *drug development* pelo NIH (16).

A aplicação dos princípios PGx no *drug development* poderá levar a uma diminuição de custos através da redução do tamanho e duração dos CTs, permitindo "tomar" mais cedo as

decisões de desenvolvimento e aumentar o período de proteção de patente após aprovação (37). Consequentemente, o impacto da metodologia dispendiosa e o eventual pequeno mercado, poderão ser atenuados por estudos mais pequenos e de duração menor, e por programas de desenvolvimento de fármacos mais eficientes e custo-efetivos. Isto permitiria contornar vários problemas, evitando programas de desenvolvimento de fármacos que podem estancar e fármacos eficazes não alcançarem a aprovação regulamentar como já foi referido anteriormente(16). Preocupações acerca de um mercado limitado como resultado de eficácia apenas em subgrupos de pacientes podem ser facilmente avaliadas por exploração de um grupo mais amplo de pacientes assim que a prova de eficácia ideal tenha sido alcançada (26). Logo, apesar dos testes PGx estarem associados a um aumento de custo para o *drug development*, a longo prazo, com a diminuição de efeitos adversos e a capacidade de evitar medicação não eficaz, a PGx pode melhorar os resultados e reduzir os custos globais em saúde (11).

A aplicação dos princípios da PGx permitiria também um *design* de estudo mais adequado, limitando o ensaio de novos medicamentos a indivíduos com uma probabilidade maior de beneficiarem daquele medicamento e menor de sofrer efeitos adversos (16). Do ponto de vista ético, a administração de tratamentos não efetivos ou potencialmente tóxicos, face às tecnologias PGx que permitem a identificação e prevenção desta situação, apresenta-se como um desafio à sua não implementação (16). Com evidência clara de que algumas populações estão em risco com certas terapêuticas, negligenciar o uso da genotipagem para marcadores conhecidos de variantes genéticas, compromete a assistência ao paciente e pode ser considerado eticamente inaceitável (26).

Um envolvimento precoce com Autoridades Regulamentares é recomendado, de forma a que sejam acompanhados os mais recentes desenvolvimentos nesta área que está em rápido desenvolvimento e se retire pleno partido da flexibilidade disponível nos regulamentos, descobertas científicas, tecnologias e metodologias estatísticas relevantes para a PGx na fase inicial do desenvolvimento clínico (16).

8. CONCLUSÃO

O processo de desenvolvimento de um novo medicamento envolve uma redução progressiva das incertezas relacionadas com a qualidade, farmacocinética, eficácia e segurança. A aplicação da PGx ao longo de todo o *drug development* traz várias vantagens, nomeadamente *designs* de estudo mais adequados e menor probabilidade de não aprovação do fármaco. A PGx apresenta-se como uma potencial ferramenta, mas que ainda tem vários obstáculos a superar.

Porém, os desafios encontrados são controláveis e podem ser melhorados. Sendo a PGx uma abordagem com o potencial de fornecer informação importante para o desenvolvimento de terapêuticas efetivas, seguras, específicas e individualizadas, os obstáculos impostos serão facilmente ultrapassados.

O compromisso por parte da EMA, através da elaboração de *guidelines* e esforços regulamentares atuais, mostra o reconhecimento das oportunidades proporcionadas pela PGx e do potencial desta.

Adicionalmente, pressões sobre a indústria para um *drug development* mais eficiente, pressão para que sejam desenvolvidos tratamentos específicos numa base de custo/eficácia, bem como o apelo público a terapêuticas personalizadas servirão como incentivos ao crescimento e estabelecimento da PGx como um componente indispensável da investigação clínica e *drug development*.

9. REFERÊNCIAS

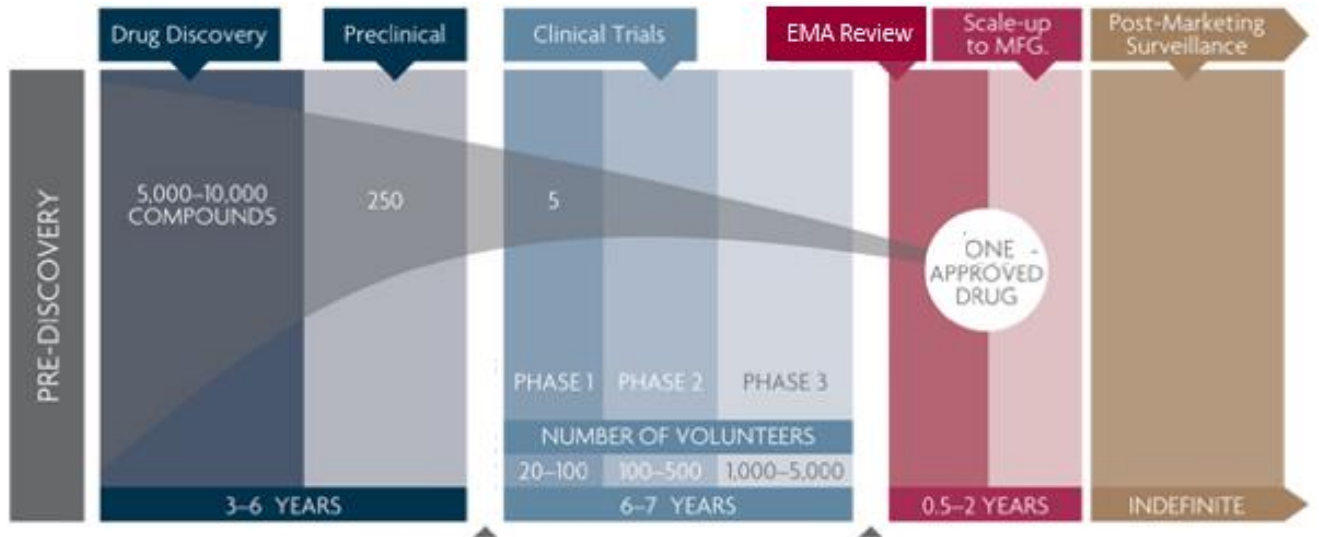
- (1) CHARLAB, Rosane; ZHANG, Lei - Pharmacogenomics: Historical Perspective and Current Status. **Methods in Molecular Biology**. ISSN 1940-6029. 1015 (2013) 3–22.
- (2) WOOD, Alastair J. J.; EVANS, William E.; MCLEOD, Howard L. - Pharmacogenomics - Drug Disposition, Drug Targets, and Side Effects. **New England Journal of Medicine**. ISSN 0028-4793. 348:6 (2003) 538–549.
- (3) XIE, Hong-Guang; FRUEH, Felix W. - Pharmacogenomics steps toward personalized medicine. **Personalized Medicine**. ISSN 1741-0541. 2:4 (2005) 325–337.
- (4) SADEE, W. - Pharmacogenetics/genomics and personalized medicine. **Human Molecular Genetics**. . ISSN 0964-6906. 14 (2005) R207–R214.
- (5) SCHWAB, Matthias; SCHAEFFELER, Elke - Pharmacogenomics: a key component of personalized therapy. **Genome medicine**. ISSN 1756-994X. 4:11 (2012) 93.
- (6) ADAMS, Jill U. - Pharmacogenomics and Personalized Medicine. **Nature Education**. 1(1):194 (2008).
- (7) MANCINELLI, Laviero; CRONIN, Maureen; SADÉE, Wolfgang - Pharmacogenomics: The promise of personalized medicine. **AAPS PharmSci**. . ISSN 1522-1059. 2:1 (2000) 29–41.
- (8) European Medicines Agency - **Guideline on good pharmacogenomic practice**. 2016. 1–19.
- (9) RUSSELL, Craig; RAHMAN, Ayesha; MOHAMMED, Afzal R. - Application of genomics, proteomics and metabolomics in drug discovery, development and clinic. **Therapeutic Delivery**. ISSN 2041-5990. 4:3 (2013) 395–413.
- (10) LI, Jiao; LU, Zhiyong - Systematic identification of pharmacogenomics information from clinical trials. **Journal of biomedical informatics**. ISSN 1532-0480. 45:5 (2012) 870–8.
- (11) WENG, Liming *et al.* - Pharmacogenetics and pharmacogenomics: a bridge to individualized cancer therapy. **Pharmacogenomics**. ISSN 1462-2416. 14:3 (2013) 315–324.
- (12) European Medicines Agency - **ICH guideline E18 on genomic sampling and management of genomic data**. 2016. 1–10.
- (13) LIOU, Shyh-Yuh; STRINGER, Fran; HIRAYAMA, Masashi - The Impact of Pharmacogenomics Research on Drug Development. **Drug Metabolism and Pharmacokinetics**. ISSN 13474367. 27:1 (2012) 2–8.

- (14) European Medicines Agency - **ICH Topic E15: Definitions for Genomic Biomarkers, Pharmacogenomics, Pharmacogenetics, Genomic Data, and Sample Coding Categories**. Novembro de 2007.
- (15) CASCORBI, Ingolf; BRUHN, Oliver; WERK, Anneke N. - Challenges in pharmacogenetics. **European Journal of Clinical Pharmacology**. ISSN 0031-6970. 69:SI (2013) 17–23.
- (16) BURT, Tal; DHILLON, Savita - Pharmacogenomics in early-phase clinical development. **Pharmacogenomics**. ISSN 1462-2416. 14:9 (2013) 1085–1097.
- (17) NIH RePORT - **NIH Fact Sheets - Human Genome Project**. [Acedido a 17 de agosto de 2016]. Disponível na Internet:
<https://report.nih.gov/NIHfactsheets/ViewFactSheet.aspx?csid=45&key=H#H>
- (18) MIKO, Ilona - Gregor Mendel and the principles of inheritance. **Nature Education**. 1(1):134. (2008).
- (19) LOW, S. K. *et al.* - Genome-Wide Association Study: A Useful Tool to Identify Common Genetic Variants Associated with Drug Toxicity and Efficacy in Cancer Pharmacogenomics. **Clinical Cancer Research**. ISSN 1078-0432. 20:10 (2014) 2541–2552.
- (20) European Commission - **Use of “-omics” technologies in the development of personalised medicine**. 2013.
- (21) European Medicines Agency - **Guideline on the use of pharmacogenetic methodologies in the pharmacokinetic evaluation of medicinal products**. 2011.
- (22) NOFZIGER, Charity *et al.* - Policies to aid the adoption of personalized medicine. **Nature Reviews Drug Discovery**. ISSN 1474-1776. 13:3 (2014) 159–160.
- (23) EHMANN, F. *et al.* - Pharmacogenomic information in drug labels: European Medicines Agency perspective. **The Pharmacogenomics Journal**. Nature Publishing Group. ISSN 1470-269X. 15:3 (2015) 201–210.
- (24) NCBI - **NCBI retiring HapMap Resource**. 16 de junho de 2016. [Acedido a 20 de agosto de 2016]. Disponível na Internet:
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/variation/news/NCBI_retiring_HapMap/
- (25) The International Genome Sample Resource - **1000 Genomes | A Deep Catalog of Human Genetic Variation**. [Acedido a 20 de agosto de 2016]. Disponível na Internet: <http://www.1000genomes.org/>
- (26) HARPER, Andrew R.; TOPOL, Eric J. - Pharmacogenomics in clinical practice and drug

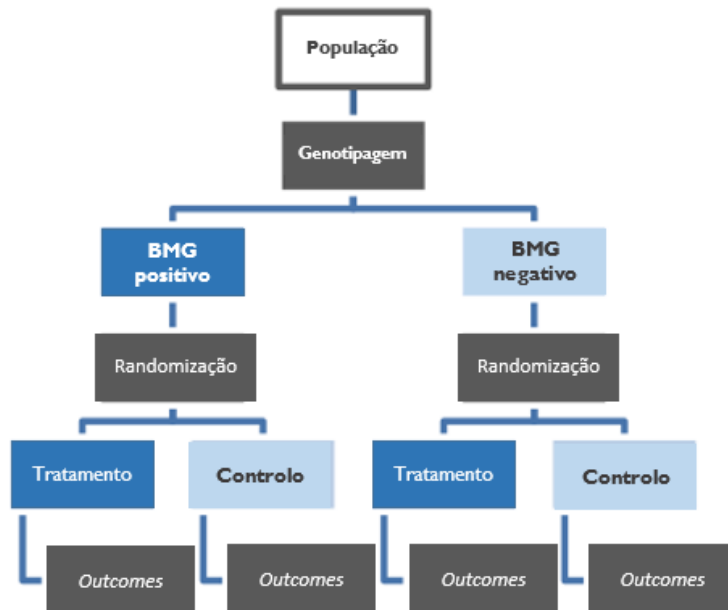
- development. **Nature Biotechnology**. ISSN 1087-0156. 30:11 (2012) 1117–1124.
- (27) European Medicines Agency - **Innovation Task Force**. [Acedido a 20 de agosto de 2016]. Disponível na Internet: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000334.jsp&mid=W00b01ac05800ba1d9
- (28) EHMANN, Falk; CANEVA, Laura; PAPALUCA, Marisa - European Medicines Agency initiatives and perspectives on pharmacogenomics. **British Journal of Clinical Pharmacology**. ISSN 03065251. 77:4 (2014) 612–617.
- (29) European Medicines Agency - **Qualification of novel methodologies for drug development: guidance to applicants**. Novembro 2014. 1–16.
- (30) União Europeia - **Regulamento (UE) n.º 536/2014 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 16 de abril de 2014, relativo aos ensaios clínicos de medicamentos para uso humano**. Maio 2014. 1–234.
- (31) MALIEPAARD, Marc *et al.* - Pharmacogenetics in the evaluation of new drugs: a multiregional regulatory perspective. **Nature Reviews Drug Discovery**. . ISSN 1474-1776. 12:2. (2013). 103–115.
- (32) European Medicines Agency - **Guideline on key aspects for the use of pharmacogenomic methodologies in the pharmacovigilance evaluation of medicinal products**. Janeiro 2014. 1–18.
- (33) European Commission - **EC Guideline on Summary of Product Characteristics**. Setembro 2009. [Acedido a 20 de agosto de 2016]. Disponível na Internet: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/c/smepc_guideline_rev2_en.pdf
- (34) European Medicines Agency - **Reflection paper on co-development of pharmacogenomic biomarkers and assays in the context of drug development**. 2010. 1–8.
- (35) European Medicines Agency - **Reflection Paper on Pharmacogenomic Samples, Testing and Data Handling**. 2007.
- (36) ZHANG, Guoqing *et al.* - Web Resources for Pharmacogenomics. **Genomics, Proteomics & Bioinformatics**. ISSN 16720229. 13:1 (2015) 51–54.
- (37) COOK, Joseph; HUNTER, Graeme; VERNON, John A. - The Future Costs, Risks and Rewards of Drug Development. **Pharmacoeconomics**. ISSN 1170-7690. 27:5 (2009) 355–363.
- (38) **Center for Molecular Innovation and Drug Discovery (CMIDD)**. [Acedido a 20 de agosto de 2016]. Disponível na Internet: <http://cmidd.northwestern.edu/about/drug-discovery-and-development-process/>

ANEXOS

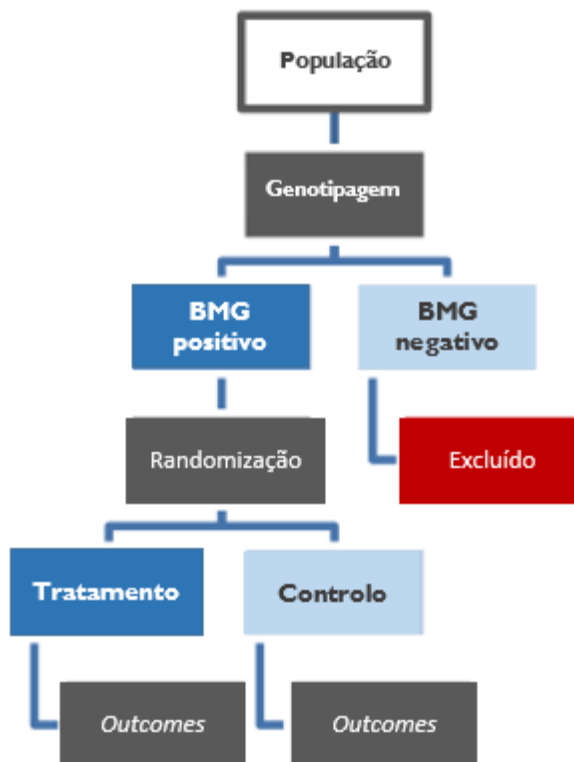
Anexo I – Mapa cronológico do processo de *drug development* (adaptado)(38).



Anexo 2 – *Design unselected RCT* (adaptado)(8).



Anexo 3 - Design RCT enriquecido (adaptado)(8).



Anexo 4 – Distribuição da informação PGx no RCM em medicamentos autorizados pela UE entre 1995 e 2014 (adaptado)(23).

