



Inês Filipa da Silva Bica

Farmacogenómica: Considerações Regulamentares e Farmacoeconómicas

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

Setembro 2016



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Inês Filipa da Silva Bica

Farmacogenómica: Considerações Regulamentares e Farmacoeconómicas

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

Setembro 2016



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

O Tutor

(Prof. Dr. Francisco José Baptista Veiga)

A Aluna

(Inês Filipa da Silva Bica)

Eu, Inês Filipa da Silva Bica, estudante de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o número de estudante de 2010139308, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo da minha Monografia apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade Estágio Curricular.

Mais declaro que este é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia desta Monografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 14 de setembro de 2016.

(Inês Filipa da Silva Bica)

AGRADECIMENTOS

É com maior satisfação que enuncio os mais profundos agradecimentos, enaltecendo todos aqueles que tornaram a minha jornada possível e bem-sucedida:

À minha família, pai, mãe e irmã, por todo o apoio ao longo desta jornada, por todas as palavras de suporte, auxílio e força. Obrigada por terem acreditado sempre nas minhas capacidades e me terem deixado seguir os meus sonhos. Sem vocês nada disto teria sido possível.

Aos meus velhos amigos, que estão comigo desde sempre e para sempre, um obrigada por todo o apoio em todas as circunstâncias, por tolerarem as minhas ausências em alturas de foco e incentivarem as minhas conquistas.

Aos amigos que Coimbra me deu, a minha eterna gratidão pela oportunidade de viver todo o espírito académico e todas as desesperantes épocas de exames, pelos bons e maus momentos, fica a certeza que nada teria sido possível sem a vossa presença.

Ao 5ºB, onde vivi e cresci, onde ganhei mais do que duas amigas, duas irmãs. Obrigada por todo o apoio, incentivo e auxílio.

Ao meu orientador, Professor Doutor Francisco Veiga, por todo o auxílio e disponibilidade demonstrada durante todo o caminho.

A todos os professores da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, por todo o conhecimento transmitido e dedicação, pelo constante incentivo à dedicação e zelo pela profissão, foram fulcrais durante todo o meu percurso.

A Coimbra! Cidade dos amores, doutores, conhecimento e tradições. Cidade que me fez crescer e que levo comigo para a vida.

“Amo-te com a força de quem não te quer ver partir.”

ÍNDICE

LISTA DE ABREVIATURAS	2
RESUMO	3
ABSTRACT	3
1 INTRODUÇÃO	4
2 CONSIDERAÇÕES REGULAMENTARES	5
2.1. Conceitos.....	5
2.2. Recolha de amostras e gestão da informação genómica.....	6
2.3. Biomarcadores Genómicos	9
2.4. Testes diagnósticos.....	12
2.5. Avaliação Farmacocinética	13
2.6. Farmacovigilância.....	17
2.7. Resumo das Características do Medicamento	19
3 CONSIDERAÇÕES FARMACOECONÓMICAS	21
4 CONCLUSÃO	24
5 BIBLIOGRAFIA	25

LISTA DE ABREVIATURAS

ADN	Ácido desoxirribonucleico
AIM	Autorização de Introdução no Mercado
AR	Agência Regulamentar
ARN	Ácido Ribonucleico
BMG	Biomarcador Genômico
CHMP	Comité de Medicamentos de Uso Humano
CPIC	<i>Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium</i>
CTD	Documento Técnico Comum
EC	Ensaio Clínico
EM	Metabolizador extenso
EMA	Agência Europeia de Medicamentos
FDA	<i>U.S. Food and Drug Administration</i>
FI	Folheto Informativo
GCP	Boas Práticas Clínicas
IPV	Verificação Intra-paciente
PAES	<i>Post-authorisation efficacy studies</i>
PASS	<i>Post-authorisation safety studies</i>
PBPK	Modelo Farmacocinético fisiológico
PD	Farmacodinâmica
PGt	Farmacogenética
PGx	Farmacogenómica
PgWP	Grupo de Trabalho em Farmacogenómica
PK	Farmacocinética
PM	Metabolizador pobre
POPs	Procedimentos Operacionais Padrão
QALY	<i>quality-adjusted life year</i>
RA	Reação Adversa
RCM	Resumo das Características do Medicamento
RMP	Plano de Gestão de Risco do Medicamento
RWE	Evidência do Mundo Real
SiNATS	Sistema Nacional de Avaliação de Tecnologias da Saúde
SNPs	Polimorfismos de Nucleótido Único
SNS	Sistema Nacional de Saúde
UM	Metabolizador ultra-rápido
VTA	Valor Terapêutico Acrescentado

RESUMO

A Farmacogenómica tem ganho lugar no desenvolvimento farmacêutico. Esta área tem em consideração todos os diferentes aspetos que derivam das características genómicas de cada indivíduo e traduz essa informação em sugestões concretas para os clínicos. Como consequência do grande desenvolvimento da Farmacogenómica levanta-se a necessidade de especificar os aspetos regulamentares associados. Assim, foram publicadas *guidelines* que encorajam a Indústria a explorar mais esta vertente. Os ensaios clínicos regem-se por altos padrões de qualidade, integridade e transparência que asseguram que os resultados obtidos podem ser aceites pelas Agências Regulamentares. Associado à Farmacogenómica estão os aspetos farmacoeconómicos. É crucial assegurar que os custos e benefícios associados a um produto estão equilibrados e são estudados de forma a provar o valor terapêutico do mesmo.

Palavras-chave: Farmacogenómica; Biomarcadores genómicos; Regulamentação; Farmacocinética; Ensaio Clínicos; eficácia; segurança; estudos farmacoeconómicos.

ABSTRACT

Pharmacogenomics is gaining a stand in the pharmaceutical development. This field take in account all the different aspects that emerge from genomic characteristics of each individual and translate that information into guidance to the prescribers. As a consequence of the great development of Pharmacogenomics come to light the necessity for regulatory aspects to be specified. Therefore, guidelines were published which encouraged the industry to explore even more this field. The clinical trials respond to high patterns of quality, integrity and transparency that ensure that the results accomplished can be accepted by the Regulatory Agencies. Associated with Pharmacogenomics are the pharmacoeconomics aspects that have to be taken into consideration. It is crucial to ensure that costs and benefits associated with a product are balanced and studied to prove the therapeutic value of the product.

Key-words: Pharmacogenomics; Genomic Biomarkers; Regulatory; Pharmacokinetics; Clinical Trials; efficacy; safety; pharmacoeconomics evaluations.

“He never seemed to grasp the immense mutability of human nature, nor to appreciate that behind every nondescript face lay a wild and unique hinterland like his own.” (J.K. Rowling)

I | INTRODUÇÃO

Através dos constantes avanços nos Sistemas de Saúde, assistimos a melhoras significativas na saúde da população e conseqüentemente na esperança média de vida. Parte destes avanços devem-se à implementação da farmacoterapia, assim o acesso facilitado aos fármacos permitiu melhoras substanciais na qualidade de vida do doente.¹ No entanto, existem problemas intrínsecos à farmacologia convencional que acabam por diminuir a eficácia e segurança dos fármacos. A alta variabilidade populacional faz com que as respostas farmacológicas não sejam transversais a todos. Podemos estar perante alterações farmacocinéticas (PK) derivadas de polimorfismos enzimáticos; alterações farmacodinâmicas (PD) com a eficácia diminuída devido a patologias de origem genética ou de segurança por ocorrência de reações adversas (RA).²

Nesse âmbito, começou-se a prestar mais atenção às diferenças nas respostas e a tentar perceber o porquê de elas existirem. A Farmacogenómica (PGx) acabou por nascer da associação entre a farmacologia e a genética.³ Hoje, a PGx está presente no desenvolvimento farmacêutico, sendo o seu objetivo primordial entender como as variações genómicas afetam a resposta ao fármaco: estudam-se os mecanismos moleculares responsáveis pela ocorrência de RA e redução da eficácia; explicam-se as variações na resposta clínica dependentes de polimorfismos genéticos; estimam-se as conseqüências de interações entre medicamentos; e desenvolvem-se ensaios clínicos (EC) que têm em consideração subpopulações genéticas.⁴

Com o rápido e empolgante desenvolvimento da PGx, surge a necessidade de se implementar normas que apostem na transparência, consistência e reprodutibilidade das descobertas e que permitam, ainda, o cruzamento de informação de estudos PGx, facilitando a sua implementação na prática clínica. A existência de regras e normas promoverá a PGx e incentivará a sua exploração. Para tal, é necessário uma escolha de metodologias adequada durante o desenvolvimento e ciclo de vida do fármaco, assegurando que todos os dados recolhidos são fidedignos e plausíveis de ser integrados na documentação do fármaco.^{4,5} Pretende-se que o auxílio prestado pelas AR ajude no *design* dos EC, na recolha de dados e posterior análise.⁵

Surge, então, a necessidade de criar regulamentação global, através da colaboração entre a comunidade científica, Indústria e Agências Regulamentares (AR), com vista à criação de *guidelines* comuns e bem estruturadas. Aos poucos, a Agência Europeia de Medicamentos (do inglês, *European Medicines Agency*- EMA) tem publicado *guidelines*, que apesar de ainda não estarem todas em vigor, representam um auxílio aos investigadores e Indústria Farmacêutica.⁴

2| CONSIDERAÇÕES REGULAMENTARES

As questões regulamentares associadas à PGx têm de ser resolvidas de forma a garantir o contínuo e sustentado desenvolvimento da área. Assim, o Comité de Medicamentos de Uso Humano (do inglês, *Committee for Medicinal Products for Human Use- CHMP*) decidiu fornecer suporte especializado na área, criando, em 2001, um grupo multidisciplinar especializado, posteriormente formalizado, em 2005, como Grupo de Trabalho em PGx (do inglês, *Pharmacogenomics Working Party- PgWP*). Este grupo de peritos tem como objetivo dar resposta a questões relacionadas direta e indiretamente com a PGx. As suas responsabilidades passam por preparar e atualizar as *guidelines* e suportar a avaliação de processos que contenham dados farmacogenómicos.⁶

Trata-se de um grupo a quem os investigadores podem pedir ajuda durante o processo de desenvolvimento. O objetivo é agilizar a obtenção de Autorização de Introdução no Mercado (AIM), garantindo que todas as informações estão conforme. Nesse sentido, existe a possibilidade de marcar uma reunião com o PgWP para partilhar e discutir de forma informal problemas técnicos, científicos e regulamentares, para que dados farmacogenómicos possam vir a ser incluídos no desenvolvimento e, posteriormente, fazer parte das informações do produto. Estas reuniões complementam e reforçam os procedimentos regulamentares já existentes.⁷

2.1. Conceitos

A literatura apresenta diferentes definições para PGx e Farmacogenética (PGt), tornando difícil diferenciar ambas. No entanto, a maioria segue as definições propostas pela EMA na *Guideline ICH E15- Definições de Biomarcadores Genómicos, PGx, PGt, dados genómicos e codificação de amostras* (do inglês, *Definitions for genomic biomarkers, pharmacogenomics, pharmacogenetics, genomic data and sample coding categories*) de 2007, onde define alguns conceitos-chave que são abordados ao longo desta monografia, sintetizados abaixo.

Biomarcador Genómico (BMG) Particularidade de ADN (ácido desoxirribonucleico) e/ou ARN (ácido ribonucleico) quantificável, indicador de um processo biológico normal, patogénico e/ou resposta a intervenções terapêuticas. Pode ser a medição da expressão de um gene, da função de um gene ou da regulação de um gene. A definição de BMG não é restrita a amostras de origem humana. Pode incluir amostras derivadas de vírus ou outros agentes infecciosos assim como amostras de animais. A definição de BMG não inclui a medição e caracterização das proteínas ou outros metabolitos de baixo peso molecular.⁸

Farmacogenómica (PGx) Estuda como as variações no ADN e ARN podem relacionar-se com a resposta a um fármaco.⁸

Farmacogenética (PGt) É um subconjunto da PGx que estuda as variações nas sequências de ADN que influenciam a resposta a um fármaco.⁸

2.2. Recolha de amostras e gestão da informação genómica

É cada vez mais evidente a importância da recolha de dados genómicos durante o desenvolvimento de um fármaco. A recolha e posterior análise de amostras permite estabelecer ligações entre o perfil genómico, a resposta ao fármaco e a ação do mesmo. Assim, a recolha e armazenamento de amostras constitui um dos desafios regulamentares na PGx.⁹

Em fases iniciais do desenvolvimento pode ser difícil obter conclusões que liguem fatores genómicos à resposta farmacológica. Mesmo quando se entra na fase de EC, pode ser difícil estabelecer a ligação. Os EC são focados num objetivo concreto de maneira a reduzir o número de intervenientes no estudo, em ambientes muito controlados. Como desvantagem, a recolha de dados para a validação e obtenção de resultados é menor e, conseqüentemente, estes são menos significativos.¹⁰

A obtenção de resultados fidedignos está dependente do processo de recolha, armazenamento e obtenção de informação a partir das amostras, devendo todo o método ser otimizado. É necessário garantir que são recolhidas amostras em todas as fases do EC e de todos os envolvidos. Qualquer amostra recolhida sem fundamentação estatística originará resultados e interpretações dúbias que serão um entrave na aprovação pelas AR.^{11,12} A qualidade da investigação está dependente da recolha sistemática e imparcial de amostras de todos os intervenientes, assegurando uma amostra representativa de toda a população em estudo.¹³ A recolha de amostras é incentivada pelas AR, mesmo quando não existem evidências óbvias da influência da genómica na eficácia e/ou segurança da molécula. É necessário garantir que as amostras recolhidas são adequadas à realização de testes genómicos e que permitem entender quais os fatores envolvidos.¹⁴

Em muitas situações, só são detetadas RA com pressupostos farmacogenómicos após a obtenção de AIM. Um dos exemplos mais famosos é o caso do clopidogrel. Só após a sua entrada no mercado se percebeu a influência da existência de alelos polimórficos para a CYP2C19.¹⁵ Atualmente, o Resumo das Características do Medicamentos (RCM, do inglês, *Summary of Product Characteristics- SmPC*) já possui informação de orientação PGx para a prescrição desta molécula¹⁶. Este exemplo espelha a necessidade da realização de análises

retrospectivas, em amostras de ADN previamente recolhidas em EC, para a determinação da influência de determinado padrão genómico na resposta farmacológica. O armazenamento de amostras de ADN dos participantes assegura que variantes genómicas possam ser identificadas posteriormente e os seus efeitos clínicos testados, respeitando todos os parâmetros analíticos de validação.⁴

Os procedimentos usados devem garantir que o processamento das amostras e desempenho técnico dos testes asseguram a precisão, exatidão, sensibilidade, especificidade e reprodutibilidade das análises. Assim, os dados genómicos obtidos serão fiáveis e poderão ser submetidos aquando do pedido de AIM. Os procedimentos a ter em cada tipo de amostra devem estar detalhados e devem existir registos da recolha (altura, método, localização e condições), manuseamento e análise. A estratégia da recolha e passos consequentes devem assegurar a estabilidade da amostra e compatibilidade com os restantes procedimentos até ao momento do teste.¹³ A qualidade das amostras em todos os passos do seu manuseamento- recolha, etiquetagem, transporte e armazenamento- será também assegurado pelo seguimento dos Procedimentos Operacionais Padrão (POPs) (do inglês, *Standart Operating Procedures*) correspondentes a cada passo.¹⁷

As amostras recolhidas poderão ser usadas em diferentes análises genómicas tais como: análise isolada de genes, análise de conjunto de genes e análise do genótipo. A pesquisa genómica pode ser executada durante ou depois do EC, não havendo obrigatoriedade de vir descrita no protocolo do EC. Com o constante avanço biotecnológico, existem vários métodos que podem ser usados. É importante que o procedimento já tenha sido documentado e verificado antes da sua implementação. Quaisquer alterações no procedimento estabelecido devem ser documentadas e devidamente associadas as amostras em questão.¹³

Os procedimentos analíticos usados irão influenciar as decisões clínicas. A validação dos mesmos é crucial e poderá estar dependente de acreditação nacional. É recomendado o seguimento da ISO 15189: 2012 Laboratórios médicos- Requisitos para qualidade e competência (do inglês, *Medical laboratories- requirements for quality and competence*) como forma de harmonizar os procedimentos para boas práticas laboratoriais.¹⁷

A maioria dos EC são multicêntricos onde a recolha e armazenamento de amostras está sujeita aos critérios em vigor no país em questão.¹⁰ A harmonização de critérios será possível assim que a *Guideline ICH E18 – Recolha de amostras genómicas e gestão de informação genómica* (do inglês, *On Genomic Sampling and Management of Genomic Data*) entrar em vigor. A ideia é salvaguardar qualquer dualidade de procedimentos que interfiram

com os resultados. A *guideline* pretende sistematizar os princípios a serem seguidos na recolha, armazenamento e tratamento de amostras genómicas e dados em EC. Inevitavelmente, a implementação de estudos genómicos em EC ficará facilitada, encorajando a comunidade científica a apostar ainda mais na PGx. É também providenciada instrução sobre questões de privacidade, proteção de dados e consentimentos informados.¹³

Através do tratamento das amostras é gerada informação genómica. Para esse fim, é imprescindível a existência de uma plataforma de armazenamento, adequada ao tipo de informação a ser armazenada, que permita a sua consulta. É recomendado o uso de sistemas de cruzamento de referências que permitam a comparação e integração de informação genómica e não genómica recolhida, em diferentes estudos.¹³ A GenBankⁱ e dbSNPⁱⁱ são dois dos exemplos mais expressivos de sistemas de referências usados.

É importante entender os diferentes tipos de informação genómica produzida, manuseada, analisada e armazenada. Normalmente, os dados das amostras têm de ser processados, interpretados e convertidos num formato que seja de interpretação imediata, seguindo-se a submissão da informação em *softwares* analíticos que originem resultados concretos. No entanto, é recomendado que a informação por descodificar seja guardada, para manter registo dos dados antes de serem trabalhados.¹³

Toda a informação genómica deve ser tratada como informação clínica, respeitando os altos padrões de confidencialidade requeridos, através do uso de códigos, abolindo qualquer identificação pessoal.¹³

A *Guideline* ICH E15- Definições de BMG, PGx, PGt, dados genómicos e codificação de amostras (do inglês, *Definitions for genomic biomarkers, pharmacogenomics, pharmacogenetics, genomic data and sample coding categories*) de 2007, define métodos passíveis de serem usados na codificação de amostras.⁸ Para diminuir a complexidade e tendência para erros, recomenda-se o uso de codificação simples, devendo ser concordante com a legislação local.¹³

A ICH E15 define o procedimento a adotar para a anonimização completa de amostras.⁸ No entanto, este procedimento não é recomendado para amostras genómicas segundo a ICH E18, porque vai impossibilitar a ligação entre a informação genómica e os dados dela obtidos. Além disso, a anonimização não permite a destruição de amostras em casos em que o doente queira abandonar o EC ou em longos períodos de monitorização clínica.¹³

ⁱ GenBank: Trata-se de uma base de dados pública onde estão disponíveis sequências de ADN de interesse.

ⁱⁱ dbSNP: base de dados de SNPs (*single nucleotide polymorphisms*) e outras variações de pequena escala tais como inserções/deleções e microssatélites.

Uma pesquisa genómica origina muitas vezes informação para além dos objetivos da pesquisa inicial. Assim, é importante que as instituições de pesquisa e patrocinadores dos estudos adotem uma posição caso encontrem informação pertinente. A orientação deverá esclarecer, em caso de descoberta acidental, que dados devem ser comunicados.¹³ Havendo comunicação de resultados, a validação e avaliação do ensaio desse ser reconsiderada. A vontade do paciente em estudo deve ser respeitada, quer queira ou não receber a informação. Novamente, as regulamentações locais devem ser tidas em consideração.¹³

Não existe orientação para a regulamentação dos *biobankings*ⁱⁱⁱ, nem comentários éticos, pois estes são regulados pelos princípios da Declaração de Helsinki^{iv} e pelas regras e regulamentações nacionais.¹³

2.3. Biomarcadores Genómicos

O recurso a dados derivados de BMG é o caminho a seguir para o sucesso das terapêuticas individualizadas.¹⁸ A importância dos BMG é incontestável, estes foram conquistando terreno e a sua inclusão na rotulagem de fármacos pretende ajudar na avaliação de benefícios e riscos e consequentemente estabelecer terapêuticas.¹⁸ A utilização de BMG, tanto na prática clínica, como no desenvolvimento de fármacos, traz vantagens tais como: seleção de pacientes, monitorização da patologia, monitorização do mecanismo de ação do fármaco, otimização de doses, controlo da resposta ao fármaco, minimização de riscos com aumento da eficácia, diminuição da ocorrência de RA e episódios de toxicidade e, ainda, facilidade no desenvolvimento do produto, garantindo vantagens em relação aos biomarcadores existentes.^{19,20,21} Podem também desempenhar um papel importante em planos de minimização de risco por ajudar, *a priori*, na identificação de pacientes suscetíveis a desenvolver RA severas.²²

A elaboração de recomendações, devidamente estruturadas para a qualificação de biomarcadores, facilita a sua aprovação por parte das AR. Os dados obtidos são passíveis de ser incorporados nas informações específicas do produto refletindo com confiança os processos biológicos que estão a detetar.²¹ O estudo dos BMG terá de ser incorporado no processo de desenvolvimento de um fármaco para que, aquando da sua aprovação, o folheto informativo (FI) já tenha instruções claras para a prescrição. São feitos ensaios que, para além de atestar a eficácia e segurança de um fármaco, pretendem também validar o uso de determinado BMG como o ideal.¹⁰

ⁱⁱⁱ Plataforma que armazena amostras de origem biológica passíveis de serem usadas na investigação.

^{iv} Conjunto de princípios éticos que regem a pesquisa em Humanos publicados em 1964, pela Associação Médica Mundial.

A falta de critério na escolha das técnicas a usar e a dificuldade em obter amostras suficientes que permitam estabelecer relações com a clínica podem levar à obtenção de dados não reprodutíveis e inconclusivos, que não podem ser associados ao fármaco nem submetidos às AR.²³ É recomendado que o desenvolvimento do BMG acompanhe todo o desenvolvimento do fármaco a que está associado. Assim, podem ser logo selecionados candidatos para os EC e estabelecidas posologias adequadas.^{18,17}

É recomendada a investigação da influência dos BMG na redução dos riscos em doentes polimedicados, incluindo testes a enzimas metabolizadoras polimórficas e transportadores que influenciem a disposição do fármaco, em doentes a tomar outros fármacos concomitantemente.²⁴

Para que o BMG acompanhe o estudo, é necessário que este seja qualificado, ou seja, aceite pela AR. O uso de um BMG não reconhecido pode originar dados errados e consequentemente não ser aceite pela AR.¹² A qualificação de um BMG encontra-se definida na ICH E16 Biomarcadores Genómicos relacionados com a resposta ao fármaco: contexto, estrutura e formato da submissão para a qualificação (do inglês, *On genomic biomarkers related to drug response: context, structure and format of qualification submissions*). Dentro do uso estabelecido, os resultados de uma pesquisa ao BMG terão de ser de confiança e refletir adequadamente um processo biológico, resposta ou outro evento.²¹

Além deste suporte base, existem outros documentos emitidos pela EMA que se focam nos BMG, enfatizando assim a sua importância. Encontra-se em vigor desde 2008, a ICH E18 que define termos-chave na área da PGx, entre eles o de BMG. Existem outros documentos que ainda não estão em vigor, mas que estão disponíveis para consulta, e que auxiliam os investigadores na pesquisa. Temos o *Reflection paper on methodological issues associated with pharmacogenomic biomarkers in relation to clinical development and patient selection*²² que foca essencialmente a relação entre os BMG, a seleção de pacientes e escolha de metodologia de ensaios clínicos; o *Reflection paper on co-development of pharmacogenomic biomarkers and Assays in the context of drug development*²⁵ que faz a associação entre a qualificação do BMG e o respetivo teste-diagnóstico. Por último, é importante referir que está a ser desenvolvida uma *Guideline de Boas Práticas: Concept paper on good genomics biomarker practices*²³ que pretende auxiliar a escolha das metodologias a serem praticadas durante o ciclo de pesquisa do fármaco, de maneira a que a informação recolhida gere dados farmacogenómicos (incluindo BMG) a serem incluídos nas particularidades do fármaco.

A existência de um formato padronizado a ser submetido aquando da validação de um BMG facilita a avaliação e ajuda à troca de informação com a AR. O contexto, estrutura e formato

do documento será baseado no formato do Documento Técnico Comum (CTD) (do inglês, *Common Technical Document*), onde a informação recolhida será organizada pelos 5 módulos. A informação submetida pode ser referente a um único BMG ou a um conjunto de Biomarcadores.²¹ O desenvolvimento de um conjunto de biomarcadores é mais complexo. Cada BMG deve ser avaliado individualmente e depois estabelecida a relação e combinação entre eles. Será necessário avaliar o número de BMG em mais pormenor, estudando a pertinência da associação, a utilidade clínica e quais as barreiras regulamentares que têm de ser ultrapassadas para se obter a qualificação.²²

Os estudos realizados, não clínicos e clínicos, devem seguir as Boas Práticas Clínicas (do inglês, *Good Clinical Practices – GCP*) e as *guidelines* da ICH. Todas as técnicas usadas para testar os BMG são validadas pelas *guidelines* de qualidade existentes. É recomendado que um segundo teste, independente, seja conduzido e que valide os resultados da análise genómica.¹⁷ Assim, os resultados obtidos devem ser alcançados por duas aproximações independentes- química e tecnológica- no mesmo paciente. Este procedimento, “Verificação intra-paciente” (do inglês *Intra patient verification IPV*), corrobora o estipulado anteriormente. Um resultado só é aceite se os dois resultados forem idênticos. Este pressuposto na análise PGx deve ser seguido desde as fases de desenvolvimento até as de Farmacovigilância.¹⁷

O BMG deve ser qualificado internacionalmente, logo é necessário que a informação produzida possa ser submetida a múltiplas AR. Para tal, a cooperação entre AR internacionais é essencial para facilitar o processo. Esta cooperação entre AR irá aumentar o interesse das indústrias em desenvolver BMG e à sua qualificação.¹² Os relatórios laboratoriais devem incluir que parâmetros foram quantificados, quais os Polimorfismos de Nucleótido único (do inglês, *Single-nucleotide polymorphism – SNPs*) identificados incluindo o respetivo número-rs^v, a interpretação dos SNPs no alelo em questão e a descrição das implicações funcionais desses alelos.¹⁷

Urge a necessidade de criar ferramentas que suportem as decisões clínicas após se ter testado a presença de BMG, apoiando os clínicos. Atualmente, existem plataformas que compilam informação e servem de apoio à prática clínica. Uma das mais expressivas é a *Pharmacogenomics Knowledge Base (PharmGKB)* no ativo desde 2000. A plataforma tem disponível informação sobre posologia, informação específica do fármaco, relações entre genes específicos e o fármaco e relações entre o genótipo-fenótipo. Outra plataforma que também é largamente usada¹⁸ é a *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC)*, mais recente, também aposta em criar recomendações para o uso da PGx na prática. Apesar

^v Número de referência usado pelos investigadores e as bases de dado, associado a um SNP específico.

de existirem diferentes ferramentas, pode torna-se complexo gerir e sintetizar informação de fontes dispersas, muitas vezes contraditórias e formar recomendações práticas.

2.4. Testes diagnósticos

A FDA^{vi} (do inglês, *U.S. Food and Drug Administration*) define como diagnósticos de “companhia” (do inglês, *companion diagnostic*) um dispositivo médico essencial para o uso eficaz e seguro do medicamento a ele associado, ajudando o profissional de saúde a determinar se o produto é benéfico e se os seus efeitos prejudiciais não se sobrepõe aos seus benefícios.²⁶

As indústrias têm concentrado parte do seu foco em perceber os mecanismos moleculares que influenciam a atuação do fármaco, identificando diversos BMG associados a estes acontecimentos. Em paralelo, projetam testes que identifiquem estes BMG, desenvolvendo-os em conjunto com o fármaco específico. Com esta associação, os dados PGx usados na prática clínica assumem um papel ainda mais importante por resultarem de testes fidedignos, fáceis de interpretar e acessíveis em contexto hospitalar sem ter de se recorrer a laboratórios especializados.²⁷

Apesar da pesquisa avançar neste sentido, ainda existem poucos pares fármaco-teste aprovados. Existem condicionantes que travam a transposição do protótipo para a prática clínica. Um teste diagnóstico para um BMG requer um método específico, reagentes e plataforma de execução, que deverão obter aprovação e validação para a deteção e/ou quantificação do BMG.²⁵

É importante conseguir que os dois processos de desenvolvimento, fármaco e teste, estejam sincronizados. Quando um BMG específico é descoberto, a sua validação clínica e analítica deverá acompanhar o processo do fármaco para que no final obtenham a aprovação pelas AR ao mesmo tempo e o seu uso na prática clínica seja implementado simultaneamente. Este desenvolvimento conjunto, também com o teste, deve ser feito durante todas as fases até à obtenção da validação clínica. Desta forma, é demonstrado que o teste possui um perfil capaz de providenciar dados de confiança para o fármaco em questão.²⁵ A comunicação entre a AR e a indústria poderá facilitar todo o processo. As AR podem confirmar o BMG como um marcador de confiança a ser desenvolvido e estudado, partindo daí para o desenvolvimento do teste.¹⁰

^{vi} Órgão governamental dos EUA responsável pelo controlo dos medicamentos, alimentos, suplementos alimentares, cosméticos, equipamentos médicos, materiais biológicos e produtos derivados do sangue humano.

No panorama regulamentar europeu, estes testes assumem o estatuto de dispositivos médicos. Como tal, existe orientação específica para a sua aprovação. A avaliação é baseada em algumas diretivas nomeadamente: 2007/47/CE²⁸, que vêm substituir as diretivas 90/385/EEC e 93/42/EEC, e o regulamento do parlamento europeu e do conselho relativo aos dispositivos médicos para diagnóstico *in vitro* (do inglês, *In Vitro Diagnostics – IVD*) de 1998 98/79/EC²⁹ que já possui uma revisão³⁰, com reconhecimento mútuo em todos os Estados Membros. Irão entrar em vigor novas regras para a aprovação de dispositivos médicos que são uma modernização e revisão das normas actuais.³¹

Uma ferramenta usada na avaliação deste tipo de testes é o modelo ACCE. Trata-se de um modelo que reúne informação sobre a recolha, avaliação, interpretação e descrição de dados derivados de ADN (e relacionados). O modelo contempla 44 perguntas que abordam questões de validação clínica e analítica, utilidade clínica, éticas, sociais e legais. A avaliação por este método permite testar o teste em diferentes perspetivas e ajudar a confirmar os benefícios do seu uso.³²

Existe uma *guideline* divulgada pela EMA, ainda em avaliação, que vai direcionar o desenvolvimento dos testes diagnósticos associados a BMG. Aí são especificados alguns objetivos a serem cumpridos na qualificação dos testes.²⁵

O teste deve ser baseado em procedimentos simples, intuitivos e fáceis de executar, com baixo consumo de reagentes e energia, semelhantes a procedimentos analíticos convencionais. Na fase final do desenvolvimento clínico, todos os registos dos parâmetros analíticos devem estar disponíveis de forma a facilitar a transição para o uso clínico, após aprovação.²⁵

2.5. Avaliação Farmacocinética

Apesar de as variações genéticas terem influência na PK e PD de um fármaco, conduzindo a resultados heterogéneos, as variantes associadas à PK (especialmente relacionadas com o metabolismo) são as mais relevantes, sendo a área onde há mais investigação e apresentação de resultados e, conseqüentemente, onde as AR disponibilizam mais recomendações.⁴

O conhecimento da absorção, distribuição, metabolismo e excreção de um composto é crucial para o seu desenvolvimento. Estas etapas influenciam a seleção de doses, intervalo entre doses e a janela terapêutica. Entender a extensão da influência da PGx na variabilidade PK permitirá esclarecer mais facilmente o perfil benefício-risco individual para um fármaco.³³ A associação da PGx à PK no desenvolvimento farmacológico permite avaliar a exposição à molécula; delinear posologias e fazer recomendações específicas a subpopulações genéticas

específicas.¹⁴ A heterogeneidade observada advém de genes que codificam transportadores, enzimas metabólicas, recetores e biomarcadores, que afetam tanto a eficácia como a segurança do medicamento.¹⁷ As variações genéticas podem advir de SNPs, inserções, deleções e variações na sequência ou número de cópias de um gene (CNV – *copy number variation*).⁴

O ideal é que sejam estabelecidas recomendações desde os ensaios *in vitro* até aos EC, sendo que o objetivo final é obter informações concretas sobre subpopulações genéticas que possam ser incluídas no RCM. A caracterização das variantes relevantes otimiza a relação benefício/risco, poupa tempo e custos, evitando a ocorrência de RA após a obtenção de AIM.¹⁴

Para isto, em 2012 entrou em vigor uma *guideline* que visa relacionar metodologias PGx com a avaliação PK dos fármacos, em inglês *Guideline on the use of pharmacogenetic methodologies in the pharmacokinetic evaluation of medical products*, com o intuito de entender se existem influências de determinados polimorfismos genéticos na PK, na altura da submissão de pedido de AIM.

Os genótipos representam as características genéticas individuais, enquanto os fenótipos representam como é que cada indivíduo expressa o seu genótipo, como, por exemplo, a função enzimática. Os fenótipos que se estabelecem em relação ao metabolismo incluem: normal capacidade de metabolização que classifica o indivíduo como metabolizador extenso (do inglês *Extensive metaboliser- EM*), normalmente portadores de dois alelos com função normal; os metabolizadores pobres (*Poor metaboliser- PM*) que tem uma atividade metabolizadora diminuída em comparação com os EM, normalmente portadores de alelos com perda de função; em casos de metabolismo aumentado classificamos como metabolizadores ultra-rápidos (*Ultrarapid metaboliser- UM*) onde a atividade metabolizadora está aumentada em comparação aos EM, podendo ser resultante de múltiplos alelos activos.^{34,14}

O impacto do polimorfismo na metabolização de fármacos deve ser sempre considerado dentro do seu contexto farmacológico. A perda de função pode conduzir a uma redução da *clearance* e aumento da concentração plasmática, enquanto o ganho de função pode levar a um aumento da *clearance* e a uma diminuição da concentração do fármaco. A influência de polimorfismos genéticos tem de ser estudada e o seu impacto clínico avaliado.^{4,35}

Cerca de 30-50% dos fármacos são metabolizados por enzimas polimórficas.^{4,14} O citocromo P450 constitui a maior “família” de enzimas, capazes de metabolizar a maioria dos fármacos

existentes e como tal constitui um dos objetos mais relevantes de estudo na farmacologia clínica. Sendo que o património genético desempenha um papel crucial no funcionamento do citocromo P450, a PGx é incorporada no estudo deste^{35,36}. São exigidos estudos de PGx para a PK, em casos em que a extensão da variação interindividual afete negativamente a eficácia e/ou segurança das subpopulações genéticas.¹⁴

No entanto, análises recentes concluíram que 40% de todas as diferenças na PK detetadas são originadas pela distribuição de mutações raras em fármaco-genes, na população. As análises que são feitas atualmente apenas pesquisam as variantes alélicas mais comuns, não prevendo a total heterogeneidade existente. A impossibilidade de incluir as mutações raras em EC é um dos maiores problemas, sendo impossível a recolha de informação. Por vezes, não é possível associar irredutivelmente um genótipo a um fenótipo pela interferência das mutações raras. No futuro, perspectiva-se a inclusão de dados sobre mutações raras em bases de dados e a criação de recomendações regulamentares sobre a sua interpretação clínica.¹⁷

A *guideline* existente separou as recomendações pelas diferentes fases do desenvolvimento farmacológico, atribuindo a cada fase critérios a ser respeitados. No entanto, é necessário entender que a *guideline* espelha a situação ideal e que na prática os efeitos PGx nas propriedades PK dificilmente serão totalmente desvendados durante as fases de desenvolvimento. É necessário que a Farmacovigilância faça parte do ciclo de vida do produto para avaliar o real impacto da PGx na prática.

Com base nos estudos *in vitro*, é possível prever o envolvimento de enzimas polimórficas nos diferentes passos PK. No entanto, estes estudos não são capazes de prever a extensão do seu envolvimento *in vivo*. São usados modelos farmacocinéticos fisiológicos (do inglês *Physiologically Based Pharmacokinetic* – PBPK) já validados para determinados sistemas enzimáticos, que preveem as diferenças PGx e ajudam a desenhar as fases seguintes do estudo. A sua validação depende de dados concordantes obtidos *in vivo*. É estabelecida uma regra que dita que quando um teste prevê que mais de 50% do fármaco é metabolizado por uma única enzima polimórfica *in vivo*, é obrigatório prosseguir estudos PGx nessa via. Assim, asseguramos que um PM não estará exposto a doses não seguras nas fases seguintes, nem pós-AIM. Outro pormenor a ter em consideração é o facto de enzimas polimórficas poderem participar na formação e eliminação de metabolitos ativos, incluindo metabolitos tóxicos. No caso dos transportadores, não há limites estabelecidos pois não é possível perceber a extensão da sua contribuição *in vivo* através de ensaios *in vitro*.¹⁴

Um polimorfismo genético irá influenciar a função do gene ou a abundância do produto do gene. A extrapolação da informação obtida *in vitro* para a situação *in vivo* é difícil pois não tem em consideração fatores como a biodisponibilidade do fármaco, a expressão total da enzima no fígado, o fluxo sanguíneo hepático e a especificidade da enzima para o substrato. Ou seja, será sempre necessário a identificação do verdadeiro fenótipo *in vivo*.¹⁴

Quando o composto chega à Fase I, é testado no Homem pela primeira vez. É obrigatória a genotipagem^{vii} dos genes de interesse, anteriormente detetados, quando *in vivo* mais de 25% do fármaco é metabolizado por essa enzima polimórfica. A genotipagem de genes correspondentes a transportadores polimórficos não é indicada, com exceção do gene *SLCO1B1*¹⁴. Este fármaco-gene codifica a proteína transportadora de aniões orgânicos - *OATPIB*. Esta está envolvida no influxo celular de imensos compostos endógenos e exógenos.³⁷ A sua importância está bem documentada, daí o facto de merecer destaque na *guideline*.

Na Fase II, deve ser esclarecida a necessidade de uma posologia adaptada às subpopulações genéticas e definidos os procedimentos para a Fase III.¹⁴

Na Fase III, se se verificar a influência de subpopulações genéticas na PK de um fármaco, todos os intervenientes no estudo devem ser classificados para que as doses possam ser estipuladas. O processo está dependente da influência do polimorfismo na eficácia e na segurança, e é tido em consideração todo o conhecimento já adquirido nas fases anteriores.¹⁴

Os métodos usados na genotipagem não podem ser definidos nem especificados. O rápido avanço tecnológico faz com que novos métodos mais versáteis e a baixos custos sejam implementados. O importante é considerar que existe um certo número de polimorfismos associado a um gene e que a genotipagem nunca consegue descodificar a totalidade dos polimorfismos. Logo a fenotipagem pode ser uma alternativa. Em termos gerais, o método deve ser primeiramente validado analiticamente utilizando amostras bem caracterizadas para o polimorfismo genético em questão, preferencialmente por alelos heterozigóticos e homozigóticos.¹⁴

Uma das abordagens que mais se tem utilizado são os Estudos de associação de genoma completo (do inglês, *Genome wide association studies* – GWAS). Estes identificam os *loci* mais importantes nas respostas interindividuais aos fármacos e, conseqüentemente, os alelos

^{vii} Processo de determinação do genótipo de um indivíduo através da análise individual de sequências de ADN e posterior comparação com sequências de referência.

responsáveis pelas respostas alteradas e/ou mecanismos de toxicidade. Assim, é recomendado que os dados obtidos por GWAS sejam armazenados em bases de dados, com possibilidade de serem consultados por toda a comunidade científica.¹⁴ A sequenciação do genoma todo poderá revelar mutações desconhecidas. No entanto, é apontada uma desvantagem a este método: os dados recolhidos após a sequenciação podem apresentar informação substancial para os riscos de uma patologia, mas informação irrelevante no campo da PGx.¹⁷

Devem ser apresentadas conclusões específicas para cada parâmetro PK, em relação a cada genótipo. O efeito dos diferentes genótipos na PK deve ser calculado e as diferenças apresentadas. Deve haver um intervalo de confiança de 90% nos resultados apresentados.¹⁴

As consequências clínicas observadas em diferentes subpopulações genéticas, expostas a um fármaco, dependem de fatores como: a extensão da diferença de exposição devido ao polimorfismo; a relação entre a PK e a PD do produto; a relação entre a exposição ao fármaco e os efeitos clínicos e adversos; a gravidade dos possíveis efeitos adversos e as consequências na perda de eficácia. Estas diferenças requerem que as doses sejam adaptadas de forma a assegurar que todos os pacientes recebem um tratamento efetivo e seguro. Podem ser usadas diferentes técnicas para se ajustar as doses, especificadas na *guideline*.¹⁴

Os polimorfismos genéticos podem influenciar a interação fármaco-fármaco. Se uma via metabólica principal estiver diminuída ou mesmo inibida, numa determinada subpopulação genética, outras vias metabólicas irão ganhar expressão. O facto de vias alternativas serem usadas deve ser alvo de estudo, pois haverá alterações na exposição e distribuição dos fármacos.¹⁴

2.6. Farmacovigilância

Mesmo estruturando os estudos com vista à máxima obtenção de dados PGx, quando um fármaco chega ao mercado a informação sobre a segurança do mesmo ainda está incompleta. Muitas RA são apenas identificadas e caracterizadas depois da obtenção de AIM, pelo aumento do número de indivíduos expostos ao tratamento.²⁴ Outro fator limitante são os critérios de inclusão/exclusão restritos num EC, que não representam adequadamente a heterogeneidade que encontramos na prática.³⁸

A Farmacovigilância é definida pela Organização Mundial de Saúde como “a ciência e atividades relacionadas com a deteção, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos adversos de fármacos e outros problemas associados a estes”.

Tanto a Farmacovigilância como a PGx partilham um objetivo comum: entender a heterogeneidade presente na população e a sua influência na eficácia e segurança dos medicamentos.³⁹ A integração das duas áreas poderá aumentar significativamente os benefícios da terapêutica e diminuir os riscos a ela associados. A PGx pode acrescentar dados que ajudem a explicar os mecanismos associados às RA, que em relatórios comuns muitas vezes não vêm explicados.³⁹ Os aspetos genómicos devem fazer parte do desenvolvimento desde o início e continuar após a atribuição de AIM, até uma fase pós-marketing. Idealmente a informação deve derivar de EC randomizados, onde os dados provêm maioritariamente de pacientes que representam a população de interesse, evitando viés.²⁴

Tendo em conta esta associação benéfica, surge a necessidade de criar e pôr em prática recomendações que relacionem as temáticas. Assim, desde 1 de Abril de 2016 que se encontra em vigor uma *guideline* que aborda a associação dos temas: *Guideline em Aspetos-chave do uso da Farmacogenómica na Farmacovigilância de produtos médicos (do inglês, Guideline on key aspects for the use of pharmacogenomics in the pharmacovigilance of medicinal products)*. A *guideline* refere outros documentos que devem ser analisados e seguidos em conjunto.²⁴

Através da implementação desta *guideline* no desenvolvimento do produto e na fase pós-AIM torna-se possível a integração dos dados obtidos no RCM e conseqüentemente na prática clínica.⁵

É proposto que a implementação da PGx na Farmacovigilância seja feita através do Plano de Gestão de Risco do Medicamento (do inglês, *Risk Management Plan – RMP*), obrigatório em associação ao AIM desde Julho de 2012.⁴⁰ O RMP é um documento que identifica e caracteriza o perfil de segurança de um fármaco; indica como caracterizar o perfil de segurança do fármaco além do já estabelecido; documenta as medidas preventivas de minimização de riscos associado ao fármaco, incluindo um estudo da efetividade dessas medidas; documenta as obrigações pós-autorização que foram impostas como condição na AIM.⁴¹

Associado ao RMP existe um Sistema de Farmacovigilância⁴¹ que na sua estrutura deverá incluir estudos que possam vir a estar relacionados com a identificação e/ou caracterização de BMG e o seu impacto na seleção de pacientes, seleção de doses e escolha de medicação concomitante. Em situações específicas podem ser adicionados objetivos aos PASS/PAES (*Post-authorisation safety studies/Post-authorisation efficacy studies*) que tenham fundamentos

PGx e possam identificar pacientes em risco; confirmar o impacto dos BMG e otimizar o rácio benefício-risco; estudar o potencial uso *off-label* em populações fora dos parâmetros estabelecidos pelos BMG; estudar a efetividade das medidas de minimização de riscos tendo em conta a segurança e onde os testes para BMG sejam obrigatórios ou recomendados, como medida de minimização de riscos.²⁴

Outra secção associada ao RMP que deverá incluir a PGx são as Atividades de Minimização de Riscos. Trata-se de uma intervenção que visa prevenir e/ou reduzir a probabilidade de ocorrência de RA associadas à exposição ao fármaco e a sua gravidade.⁴¹ Neste pressuposto, deve ser incluída informação de BMG no rótulo do produto. Além disso, podem ser tomadas medidas adicionais que guiem apropriadamente a seleção de pacientes, registos de pacientes e materiais educacionais suplementares.²⁴

Para além da recolha de dados provenientes da geração de sinais, é necessário assegurar que estes são avaliados convenientemente. A associação entre as conclusões e o BMG estará dependente da validação do método, da segurança, da magnitude do efeito e do paciente.²⁴

Os centros nacionais de Farmacovigilância devem incentivar os profissionais de saúde a incorporar dados PGx nos relatórios de Farmacovigilância e a entender a sua ligação à doença e às RA. Os relatórios que descrevem as RA devem ser construídos tendo em consideração os fatores genómicos e considerar a importância da PGx.³⁹

2.7. Resumo das Características do Medicamento

Encontram-se aprovadas pela EMA mais de 150 moléculas cujo RCM inclui referências PGx. Quase 15% de todos os produtos avaliados pela EMA por Procedimento Centralizado, entre 1995 e 2014, continha informação PGx nos seus rótulos com implicação direta na prática clínica e tratamento do doente.⁴²

O RCM e os rótulos do produto descrevem a informação pertinente, recolhida durante o processo de preparação do *dossier* do produto para a submissão às AR, não confidencial, a ser facultada aos profissionais de saúde e doentes. A rotulagem que contenha informação PGx torna-se ainda mais relevante em moléculas com margens terapêuticas estreitas, onde uma pequena sobredosagem aumenta substancialmente o risco de RA.¹⁷

O impacto da informação que é incluída num RCM é muito diferente da informação e dados clínicos recolhidos durante os EC e na fase de Farmacovigilância. A informação é sempre limitada aos efeitos dessa molécula em particular, tanto benéficos como nefastos e ao seu

uso específico. A prática clínica está sujeita a uma inumerável quantidade de fatores que vão além da molécula em questão ou do seu grupo farmacológico.⁴³

Atualmente, não existe nenhuma *guideline* específica que combine a elaboração do RCM com as particularidades da PGx. A regulamentação existente referencia a *guideline* para elaboração do RCM (do inglês, *guideline on Summary of Product Characteristics*)⁴⁴ como a base a ser seguida. Esta norma não tem nenhuma referência direta à PGx. No entanto, alguns dos materiais e *guidelines* específicos da PGx, publicados pela EMA nos últimos anos, incluem algumas recomendações a ter em consideração para a elaboração dos RCM.

O RCM tem diferentes subtópicos pré-definidos e cada um deles pode ser influenciado pela PGx. No caso de se verificar esta influência, deve ser incluída e explicada em cada subtópico. O grupo orientador da EMA responsável pelas orientações do RCM (do inglês *Summary of Product Characteristics Advisory Group – SmPC AG*), disponibilizou uma apresentação onde dá exemplos de como incluir a informação PGx recolhida nas diferentes secções do RCM.⁴⁵

Este deve conter informação científica fundamental para o uso eficaz e seguro do medicamento, ser preciso e informativo e não ser alvo de interpretações ambíguas. Deve definir subpopulações genéticas que possam ter um balanço benefício-risco alterado e no caso de existir, referenciar o teste genético a ser conduzido.¹⁸ Os testes genéticos que aparecem referenciados nos RCM podem ser: obrigatórios, recomendados ou meramente informativos. Esta classificação irá depender da robustez da informação disponível e das consequências na eficácia e segurança que são esperadas.^{24,14}

O recurso a BMG para a determinação do benefício-risco em determinada subpopulação genética deve ser estimado, assim como os restantes dados disponíveis e depois concluída a inclusão ou exclusão dos mesmos do RCM. Também deve ser considerado: RAs, a patologia em causa, alternativas terapêuticas, dependência da dose, efeitos idiossincráticos e interações com outros fármacos. A elaboração do RCM e do FI deve considerar o impacto do fármaco na saúde pública da população geral e das subpopulações genéticas.²⁴

A recomendação de doses específicas, baseada em informação PGx, pode ser feita por diferentes métodos. As diferentes metodologias veem descritas numa das *guidelines* da EMA.¹⁴ O importante é que seja fornecida uma explicação explícita e clara ao prescritor de como proceder. Na maioria das situações é suficiente fornecer indicações segundo o fenótipo do paciente na secção 4.2. “Posologia e Modo de administração do RCM”, com possíveis referências para a secção 5.2. “Propriedades farmacocinéticas”, onde é disponibilizada informação mais detalhada da influência dos diferentes genótipos quando

expostos à substância ativa. Ainda na secção 5.2., deve ser incluída a frequência dos alelos de interesse na população, caso haja dados. Pode ser considerada a inclusão de informação na secção 5.1. “Propriedades Farmacodinâmicas”, se relevante. Se não for possível estabelecer uma dose às subpopulações genéticas afetadas, deve ser advertido na secção 4.3. Contraindicações e/ou na secção 4.4. Advertências e precauções especiais de utilização.¹⁴

Para que os FI e RCM se mantenham atualizados cabe ao detentor de AIM, após a aprovação do produto, continuar a recolher informação PGx de diferentes fontes fidedignas e atualizá-los. Esta medida irá facilitar o uso apropriado da informação PGx por parte dos profissionais e pacientes.¹⁷

3| CONSIDERAÇÕES FARMACOECONÓMICAS

É necessário assegurar a sustentabilidade dos Sistemas Nacionais de Saúde (SNS), para tal existe sempre um orçamento associado às despesas de Saúde que visa responder a todas as necessidades do sector e acesso equânime ao mesmo, incluindo ao medicamento. Com todos os avanços que a biotecnologia e genética trazem para o ramo da Saúde, existirá sempre uma limitação económica associada aos novos tratamentos e tecnologias. Independentemente do serviço de Saúde em causa, existe um teto máximo de despesa, previamente estabelecido, que não pode ser ultrapassado. Nesta sequência, o recurso à Farmacoeconomia é crucial para que seja delineada uma avaliação económica dos produtos, a fim de averiguar se os custos se justificam.

Em Portugal, o Despacho do Ministério da Saúde nº19064/99, de 9 de Setembro de 1999 obriga à realização de avaliações económicas aos novos medicamentos, para que haja participação pelo SNS. Já em 1998 tinha sido publicado um documento- Orientações metodológicas para estudos de avaliação económica de medicamentos- pelo INFARMED, que dá recomendações de como conduzir as avaliações.^{46,47}

Uma das maiores promessas da PGx é a diminuição da ocorrência de RA, diminuindo consequentemente os custos inerentes ao tratamento destas e a abolição da prescrição de terapêuticas farmacológicas não efetivas.^{48,49} À partida, serão poupados recursos pela salvaguarda da ocorrência destes acontecimentos. No entanto, é necessário que a PGx demonstre que as suas aplicações são uma mais-valia, em termos de custos-benefícios e em relação às alternativas existentes.⁴⁹

A avaliação económica de um medicamento consiste na identificação, medição, valorização e comparação de alternativas de tratamento em termos dos seus custos e consequências⁵⁰.

Estes estudos económicos são realizados pelos laboratórios durante o desenvolvimento do produto e são apresentados às AR. Maioritariamente são feitas análises Custo-Utilidade em que as consequências são medidas em qualidade de vida- QALYs (*quality-adjusted life years*, QALYs).^{49,50} O principal objetivo da avaliação económica será recolher informação suficiente e robusta, que suporte a decisão das entidades responsáveis nos gastos com despesas no sector da Saúde, provando o retorno do investimento na terapêutica.^{49,51}

Apesar dos diversos estudos económicos já realizados, não é possível transpor resultados para outras moléculas ou testes. Cada caso tem a sua avaliação económica e os resultados têm de ser estudados de acordo com as terapêuticas definidas para esse medicamento. As análises Farmacoeconómicas devem ser parte integrante do desenvolvimento de uma nova terapêutica, entrando logo em fases pré-clínicas como forma de rentabilizar custos e prever alvos terapêuticos efetivos a serem posteriormente submetidos às AR, aquando do pedido de AIM.

A PGx pressupõe, em muitos casos, a associação de um teste genómico ao fármaco para o seu uso seguro e efetivo, numa população específica. Até à data, a maioria das análises feitas foca-se em testes que pesquisam diferenças em apenas um gene. No entanto, com a sequenciação de múltiplos genes numa só análise, surge a necessidade de adoção de novos modelos de análise, mais complexos, que reflitam eficazmente o potencial de todas as vias terapêuticas.⁵²

Os estudos económicos em PGx acarretam outras dificuldades suplementares. Muitas vezes, não existem dados clínicos disponíveis que atestem a utilidade do teste, para cada variante genética. Além disso, os profissionais de saúde ainda não aderiram na totalidade a este tipo de procedimentos, logo é difícil entender a sua efetividade pela conseqüente falta de dados clínicos. Podem ser observadas diferenças nos custos dos testes PGx, entre países ou mesmo laboratórios, sendo essencial o desenvolvimento de avaliações específicas em cada um. Existem ainda diferenças na sensibilidade e especificidade dos testes, dependentes da variante genética e etnia, que são difíceis de incorporar nas avaliações.⁴⁸

Com a entrada em vigor do Sistema Nacional de Avaliação de Tecnologias de Saúde (SiNATS) pretende-se a monitorização da utilização e efetividade das novas tecnologias e produtos, deixando de lado a perspetiva de uma avaliação pontual. Esta avaliação do efeito real do medicamento entra num novo campo das Evidências Reais (do inglês, *Real World Evidence*) RWE - que tem ganho muita expressão na área da saúde. Cada vez mais os *stakeholders* recorrem a dados reais para fundamentar as suas decisões e atividades, tentando

fugir aos ambientes demasiados controlados e restritos de um EC. A RWE associa dados de efetividade gerados na prática clínica à estatística.⁵³

Em suma, será necessário passar uma “mensagem de valor”, ou seja, tem de ser justificado o valor do medicamento com evidências científicas resultantes da prática clínica. As análises futuras devem quantificar os custos e benefícios das terapêuticas e explorar o impacto de não se usarem as terapêuticas PGx corretas. A tendência é que o custo dos testes venha a diminuir e como tal a sua implementação no contexto real não seja travado por uma questão monetária. Os medicamentos inovadores trazem sempre vantagens terapêuticas, logo tem valor terapêutico acrescentado (VTA) e, como tal, mesmo que não apresentem custos inferiores, são considerados e incentivados.⁵²

4| CONCLUSÃO

Os avanços da PGx estão dependentes do trabalho conjunto realizado entre: indústrias farmacêuticas, académicos, clínicos e AR. O objetivo é responder às necessidades terapêuticas de cada indivíduo, tendo em conta o perfil individual do doente, e posteriormente analisar as suas respostas farmacológicas.

Com a criação do PgWP ficou claro o apoio e incentivo da EMA à PGx. Trata-se de um estímulo para que a PGx seja tida em consideração no desenvolvimento dos fármacos e consequentemente impulse o avanço da Medicina Personalizada.

É necessário garantir que a introdução da PGx no desenvolvimento farmacêutico é acompanhada de critérios de qualidade, segurança e eficácia, tal como em todos os outros medicamentos. É imprescindível ter em consideração todas as recomendações que já foram feitas pelas AR, mesmo as *guidelines*, que ainda não se encontram em vigor, e aplicá-las ao desenvolvimento. O seguimento destas normas durante todo o processo é decisivo na atribuição de AIM.

As avaliações económicas são de carácter obrigatório, sendo que todos os produtos devem ser avaliados no binómio custos-benefícios e da sua interpretação deve ser aferido o seu valor terapêutico. A incorporação destes estudos no desenvolvimento confere suporte ao produto aquando do pedido de AIM.

5| BIBLIOGRAFIA

1. BUNKER, John - **The role of medical care in contributing to health improvements within societies**. International Epidemiological Association. 30 (2001) 1260-1263.
2. MOONEY, Sean - **Progress towards the integration of pharmacogenomics in practice**. Human Genetics. 134 (2015) 459-465.
3. National Institutes of Health- Department of Health & Human Services. **Help me Understand genetics- Genomic Research**. Genetics Home Reference. (2016).
4. MALIEPAARD, Marc ; *et al.* - **Pharmacogenetics in the evaluation of new drugs: a multiregional regulatory perspective**. Nature Reviews Drug Discovery. 12 (2013) 103-115.
5. EHMANN, Falk; CANEVA, Laura; PAPALUCA, Marisa - **European Medicines Agency initiatives and perspectives on pharmacogenomics**. British Journal of Clinical Pharmacology. 77:4 (2014) 612-617.
6. European Medicines Agency - **Mandate, objectives and rules of procedure for the CHMP PGx working party**. (2009). [Acedido a 10 de agosto de 2016] Disponível em http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2009/11/WC500014313.pdf
7. European Medicines Agency - **Guideline on Pharmacogenetics Briefing Meetings**. (2006) [Acedido a 10 de agosto de 2016] Disponível em http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003886.pdf.
8. European Medicines Agency - **ICH Topic E15 Definitions for genomic biomarkers, pharmacogenomics, pharmacogenetics, genomic data and sample coding categories**. (2007). [Acedido a 5 de agosto de 2016] Disponível em http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002880.pdf
9. RICCI, Deborah Sokol; FRANC, Monique - **Pharmacogenomics and Personalized Medicine - Chapter 2: Implementation of Pharmacogenomic Sample Collection in Clinical Trials**. Springer. ISBN 978-1-59745-439-1 (2008) 27-54.
10. PRASAD, Krishna; BRECKENRIDGE, Alasdair - **Pharmacogenomics: A new clinical or regulatory paradigm? European experiences of pharmacogenomics in drug regulation and regulatory initiatives**. Drug Discovery Today. 16 (2011) 867-872.
11. KITZMILLER, Joseph ; *et al.* - **Pharmacogenomic testing: Relevance in medical practice: Why drugs work in some patients but not in others**. Cleveland Clinic Journal of Medicine. 78: 4 (2011) 243-257.
12. OTSUBO, Yasuto; ISHIGURO, Akihiro; UYAMA, Yoshiaki - **Regulatory perspective on remaining challenges for utilization of pharmacogenomics-guided drug developments**. Pharmacogenomics. 14:2 (2013) 195-203.
13. European Medicines Agency - **ICH guideline E18 on genomic sampling and management of genomic data**. (2016). [Acedido a 1 de agosto de 2016]

Disponível

em http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/02/WC500200837.pdf

14. European Medicines Agency - **Guideline on the use of pharmacogenetic methodologies in the pharmacokinetic evaluation of medicinal products.** (2012). [Acedido a 1 de agosto de 2016] Disponível em http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/02/WC500121954.pdf
15. SCOTT, SA. ; *et al.* - **Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for Cytochrome and Clopidogrel Therapy.** *Clinical Pharmacology & Therapeutics.* 94 (2009) 317-323.
16. Agência Europeia de Medicamentos - **Resumo das Características do Medicamento- Clopidogrel Krka.** [Acedido a 16 de agosto de 2016] Disponível em http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001056/WC500029255.pdf
17. European Medicines Agency - **Guideline on good pharmacogenomic practice.** (2016). [Acedido a 5 de agosto de 2016] Disponível em http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/05/WC500205758.pdf.
18. ZINEH, Issam; HUANG, Shiew-Mei - **Biomarkers in drug development and regulation: a paradigm for clinical implementation of personalized medicine.** *Biomarkers in Medicine.* 5 (2011) 705-713.
19. DALABIRA, Eleni ; *et al.* - **DruGeVar : An Online Resource Triangulating Drugs with Genes and Genomic Biomarkers for Clinical Pharmacogenomics.** *Public Health Genomics.* 17: 5-6 (2014) 265-271.
20. SADEE, Wolfgang - **Genomics and personalized medicine.** *International Journal of Pharmaceutics.* 415 (2011) 2-4.
21. European Medicines Agency - **ICH guideline E16 on genomic biomarkers related to drug response: context , structure and format of qualification submissions.** (2010). [Acedido a 5 de agosto de 2016] Disponível em http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/09/WC500097060.pdf
22. European Medicines Agency - **Reflection paper on methodological issues associated with pharmacogenomic biomarkers in relation to clinical development and patient selection.** (2011). [Acedido a 5 de agosto de 2016] Disponível em http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/07/WC500108672.pdf.
23. European Medicines Agency - **Concept paper on good genomics biomarker practices.** (2014). [Acedido a 6 de agosto de 2016] Disponível em http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/08/WC500170682.pdf.
24. European Medicines Agency - **Guideline on key aspects for the use of pharmacogenomics in the pharmacovigilance of medicinal products.** (2016). [Acedido a 2 de agosto de 2016] Disponível em http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/11

[/WC500196800.pdf](#)

25. European Medicines Agency - **Reflection paper on co-development of pharmacogenomic biomarkers and Assays in the context of drug development.** (2010). [Acedido a 5 de agosto de 2016] Disponível em http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/07/WC500094445.pdf.
26. U.S. Food and Drug Administration - **In Vitro Companion Diagnostic Devices: Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff.** (2014). [Acedido a 9 de agosto de 2016] Disponível em <http://www.fda.gov/downloads/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm262327.pdf>
27. AGARWAL, Amit ; *et al.* - **The current and future state of companion diagnostics.** *Pharmacogenomics and Personalized Medicine.* 31: 8 (2015) 99-110.
28. Jornal Oficial do Parlamento Europeu - **Directiva 2007/47/CE do Parlamento Europeu e do Conselho.** (2007) [Acedido a 5 de agosto de 2016] Disponível em <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32007L0047&from=PT>
29. Jornal Oficial das Comunidades Europeias - **Directiva 98/79/CE do Parlamento Europeu e do Conselho relativa aos dispositivos médicos de diagnóstico *in vitro*.** [Acedido a 5 de agosto de 2016] Disponível em <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:31998L0079&from=EN>.
30. European Commission - **Revision of directive 98/79/EC of the European Parliament and of the council of 27 october 1998 on *in vitro* diagnostic medical devices.** (2010). [Acedido a 5 de agosto de 2010] Disponível em <http://ec.europa.eu/growth/sectors/medical-devices/regulatory-framework/revision/>
31. Jornal Oficial da União Europeia - **Proposta de Regulamento do Parlamento Europeu e do Conselho relativa aos dispositivos médicos para diagnóstico *in vitro*.** (2012) [Acedido a 6 de agosto de 2016] Disponível em <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:52012AE2185&from=PT>
32. SANDERSON, Simon; *et al.* - **How can the evaluation of genetic tests be enhanced? Lessons learned from the ACCE framework and evaluating genetic tests in the United Kingdom.** *Genetics in Medicine.* 7 (2005) 495-500.
33. EVERS, R. ; *et al.* - **A Question-Based Approach to Adopting Pharmacogenetics to Understand Risk for Clinical Variability in Pharmacokinetics in Early Drug Development.** *Clinical Pharmacology & Therapeutics.* 96:3 (2014) 291-295.
34. WESTERVELT, Paul - **Drug – Gene Interactions: Inherent Variability in Drug Maintenance Dose Requirements.** *Pharmacy & Therapeutics.* 39:9 (2014) 630-637.
35. ZANGER, Ulrich; SCHWAB, Matthias - **Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: Regulation of gene expression , enzyme activities , and impact of genetic variation.** *Pharmacology & Therapeutics.* 138 (2013) 103-141.
36. SIM, Sarah; ALTMAN, Russ; INGELMAN-SUNDBERG Magnus - **Databases in the Area of Pharmacogenetics.** *Human Mutation.* 32:5 (2011) 526-53.

37. OSHIRO, Connie; *et al.* - **PharmGKB very important pharmacogene: SLCO1B1**. *Pharmacogenetics and Genomics*. 20:3 (2010) 211-216.
38. FARAHANI, P ; LEVINE, M - **Pharmacovigilance in a genomic era**. *The pharmacogenomics journal*. 6 (2006) 158-161.
39. SARDAS, S - **Pharmacogenovigilance – An Idea whose Time has Come**. *Current Pharmacogenomics and Personalized Medicine*. 8 (2010) 1-3.
40. INFARMED - **Plano de Gestão de Risco do Medicamento (PGR)**. (2012) [Acedido a 5 de agosto de 2016] Disponível em http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/FARMACOVIGILANCIA/INFORMACAO_SEGURANCA/GESTAO_RISCO_MEDICAMENTO
41. European Medicines Agency -**Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP)** (2012) [Acedido a 9 de agosto de 2016] Disponível em http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000345.jsp
42. EHMANN, Falk; *et al.* - **Pharmacogenomic information in drug labels European Medicines Agency perspective**. *The Pharmacogenomics Journal*. 15 (2015) 201-210.
43. BLAUS, Alison ; *et al.* - **Personalized Cardiovascular Medicine Today**. *Circulation*. 132 (2015) 1425-1432.
44. European Commission – **A Guideline on Summary of Product Characteristics** (2009) [Acedido a 17 de agosto de 2016] Disponível em http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/c/smpc_guideline_rev2_en.pdf
45. European Medicines Agency - **Pharmacogenomics information in SmPC**. [Acedido a 17 de agosto de 2016] Disponível em http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2013/01/WC500137032.pdf
46. INFARMED -**Orientações Metodológicas para Estudos de Avaliação Económica de Medicamentos**. (1998) [Acedido a 18 de agosto de 2016] Disponível em https://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/AVALIACAO_ECONOMICA_E_COMPARTICIPACAO/MEDICAMENTOS_USO_AMBULATORIO/AVALIACAO_DE_COMPARTICIPACAO/Orient_Metodologicas_EAEM.pdf
47. Ministério da Saúde - **Despacho nº 19064/99: Orientações metodológicas a observar nos estudos de avaliação económica de medicamentos**. (1999). [Acedido a 18 de agosto de 2016] Disponível em https://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACAO_FARMACEUTICA_COMPILADA/TITULO_IV/despacho_19064-99.pdf
48. BERM, Elizabeth; *et al.* - **Economic Evaluations of Pharmacogenetic and Pharmacogenomic Screening Tests : A Systematic Review . Second Update of the Literature**. *PLoS One*. 11 (2016) 1-22.
49. PAYNE, Katherine - **Cost–effectiveness analysis in pharmacogenomics**. *Pharmacogenomics* 11 (2010) 643-646.

50. PEREIRA, João; BARBOSA, Carolina -**Avaliação económica aplicada aos medicamentos**. *Pharmacoeconomics* (2009) 7-20.
51. SCOTT, Stuart - **Personalizing Medicine with clinical pharmacogenetics**. *Genetic Medicine*. 13 (2011) 987-995.
52. PLUMPTON, Catrin; *et al.* - **A Systematic Review of Economic Evaluations of Pharmacogenetic Testing for Prevention of Adverse Drug Reactions**. *Pharmacoeconomics*. 34 (2016) 771-793.
53. HUBBARD, Thomas; PARADIS, Rebecca - **Real World Evidence: Executive Summary A New Era for Health Care Innovation**. (2015). [Acedido a 20 de agosto de 2016] Disponível em http://www.nehi.net/writable/publication_files/file/rwe_issue_brief_final.pdf