



Ilda Sofia de Ceita Carvalho

# O PAPEL DA FARMACOGENÓMICA NA INVESTIGAÇÃO CLÍNICA

Dissertação apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra realizada sob a orientação científica do Professor Doutor Sérgio Paulo Magalhães Simões e da Professora Doutora Cristina Manuela Pinto Vieira Lopes para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Biotecnologia Farmacêutica

junho de 2018



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

# O PAPEL DA FARMACOGENÓMICA NA INVESTIGAÇÃO CLÍNICA

Ilda Sofia de Ceita Carvalho

Dissertação apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra realizada sob a orientação científica do Professor Doutor Sérgio Paulo Magalhães Simões e da Professora Doutora Cristina Manuela Pinto Vieira Lopes para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Biotecnologia Farmacêutica

junho de 2018



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**Orientador:** Professor Doutor Sérgio Simões

**Co-Orientador:** Professora Doutora Cristina Lopes



*“It's far more important to know what person the disease has than what disease the person has.”*

*Hippocrates*



## AGRADECIMENTOS

Com a finalização deste trabalho quero expressar o meu sincero agradecimento pela disponibilidade, compreensão e apoio concedidos por diversas pessoas, de forma direta e indireta, tornando assim possível a realização deste trabalho.

Em primeiro lugar, agradeço à Universidade de Coimbra, na pessoa do Magnífico Reitor Professor Doutor João Gabriel Silva, por autorizar e criar condições para o desenvolvimento deste trabalho.

À Blueclinical Ltd, pelas facilidades concedidas e pela oportunidade de realizar um estágio enriquecedor, e um contacto vivo com a realidade clínica.

Ao Professor Doutor Sérgio Simões quero manifestar todo o meu agradecimento, por ter aceite ser meu Orientador de mestrado, pela oportunidade de me proporcionar um trabalho desafiante e enriquecedor e por todo o conhecimento transmitido. Por todo o apoio, motivação e conselhos dados, o meu sincero obrigada.

À Professora Doutora Cristina Lopes, agradeço por ter aceite ser minha Co-Orientadora de mestrado. Por todo o conhecimento, confiança, e motivação transmitida, bem como espírito crítico e visionário transmitido, o meu sincero obrigada.

À minha família, em especial aos meus pais, irmã e sobrinha, pelo apoio incondicional. Pelas palavras de conforto, coragem e amor. Pelo esforço, compreensão e valores transmitidos, o meu muito obrigada.

À Sofia, por ter sido uma sorte imensa. Por todo o companheirismo, dedicação, e apoio incondicional. À Leonor pela força, compreensão e conselhos transmitidos. A ambas o meu muito obrigado por tão bonita amizade.

Ao Paulo, pela disponibilidade pronta, espírito prático, objetividade. Pelo carinho, conselhos e amizade, o meu muito obrigada.

À Helena e à Marta, pela amizade eterna. Pela sorte de a vida um dia nos ter cruzado, e serem a prova de que os amigos são a família que escolhemos.

A Deus.

## RESUMO

O processo de desenvolvimento de medicamentos tem-se tornado cada vez mais extenso, dispendioso e com um elevado número de moléculas a falharem em fases tardias do desenvolvimento clínico. Como consequência, a introdução de novas moléculas terapêuticas no mercado é cada vez menor. Nesse sentido, a farmacogenómica apresenta-se como uma ferramenta útil em investigação clínica, na medida em que permite reduzir o tempo e custo dos ensaios clínicos. Dessa forma, torna-se possível assegurar uma introdução mais rápida de medicamentos no mercado.

A farmacogenómica é uma ferramenta que permite auxiliar na compreensão e caracterização, a nível molecular, dos mecanismos fisiopatológicos que levam a diferenças na resposta ao medicamento. A mesma permite estratificar os doentes em subgrupos baseados na sua suscetibilidade para o desenvolvimento de determinada patologia ou resposta à terapêutica. A estratificação de doentes permitirá a condução de ensaios clínicos com menor número de participantes, com simultâneo aumento da taxa de sucesso. Adicionalmente a estratificação permitirá classificar os doentes como tendo benefício clínico, ausência de benefício ou aumento de risco para desenvolvimento de reações adversas, permitindo a decisão sobre terapias mais direcionadas.

A farmacogenómica revela-se uma abordagem moderna, mas num estágio ainda muito inicial, sendo necessárias pesquisas adicionais que permitam uma melhor compreensão e otimização do processo. Essencialmente, esta ferramenta poderá traduzir descobertas científicas em decisões terapêuticas assertivas, com consequente melhoria das condições de saúde pública à escala global.

O presente trabalho pretende constituir uma revisão bibliográfica, com vista à caracterização do papel e potencial da farmacogenómica na investigação clínica de medicamentos. Adicionalmente, é também objetivo contextualizar o modelo de desenvolvimento clínico, identificando limitações e estratégias de resolução.

## **ABSTRACT**

Drug development is an extensive process which is becoming increasingly expensive due in part, to the large incidence of molecules failing late in clinical development. The increasing cost has led to fewer novel therapeutic molecules being introduced into the market in recent years. To reverse this trend, the cost and time of clinical trial has to be reduced and to that end, pharmacogenomics appears to be an attractive tool for clinical research.

Pharmacogenomics is a tool which is used to understand and characterize, at a molecular level, pathophysiological mechanisms that lead to differences in response to the drug. This allows for the stratification of patients into subgroups based on their susceptibility to the development of a particular pathology or response to therapy. Stratification will divide patients in responders, non-responders and adverse responders and then apply the most adequate therapy accordingly. This will allow clinical trials to be undertaken with fewer participants while achieving higher success rates.

Pharmacogenomics can translate scientific findings into assertive therapeutic decisions, with consequent improvement of public health conditions on a global scale. It is therefore of great use for clinical trial, particularly at the early stages of development. Further research is needed to enable better understanding and interpretation of the process.

The present work intends to constitute a bibliographical review, with a view to the characterization of the role and potential of pharmacogenomics in the clinical investigation of medicines. In addition, it is also objective to contextualize the clinical development model, identifying limitations and strategies to resolve them.

## ÍNDICE GERAL

<b>AGRADECIMENTOS</b> .....	vi
<b>RESUMO</b> .....	vii
<b>ABSTRACT</b> .....	viii
<b>ÍNDICE GERAL</b> .....	ix
<b>ÍNDICE DE FIGURAS</b> .....	xi
<b>LISTA DE ABREVIATURAS E SIMBOLOS</b> .....	xiv
<b>INTRODUÇÃO</b> .....	1
<b>I CAPÍTULO – Descoberta e desenvolvimento de um novo medicamento</b> .....	3
<b>1.1. A importância de novos medicamentos</b> .....	3
<b>1.2. A descoberta de um novo medicamento</b> .....	3
<b>1.2.1. Identificação do alvo</b> .....	5
<b>1.2.2. Validação do alvo</b> .....	5
<b>1.2.3. Screening de compostos</b> .....	6
<b>1.3. O desenvolvimento de medicamentos</b> .....	6
<b>1.3.1. Fase pré-clínica</b> .....	7
<b>II CAPÍTULO – O TRADICIONAL PARADIGMA DA INVESTIGAÇÃO CLÍNICA</b> .....	9
<b>2.1. O papel da investigação clínica</b> .....	9
<b>2.2. Tipos de investigação clínica</b> .....	10
<b>2.3. Considerações no desenvolvimento de ensaios clínicos</b> .....	12
<b>2.4. Fase I</b> .....	12
<b>2.5. Fase 2</b> .....	13
<b>2.5.1. Fases 2a e 2b</b> .....	14
<b>2.6. Fase 3</b> .....	15
<b>2.6.1. Fases 3a e 3b</b> .....	15
<b>2.7. Fase 4</b> .....	16
<b>2.8. Inclusão de participantes</b> .....	17
<b>III CAPÍTULO – FARMACOGENÓMICA NA PRÁTICA CLÍNICA</b> .....	19
<b>3.1. Novas ferramentas na medicina personalizada</b> .....	19
<b>3.2. O papel da Farmacogenómica</b> .....	21
<b>3.3. Identificação de marcadores farmacogenómicos</b> .....	24
<b>3.4. Polimorfismos em enzimas metabolizadoras de fármacos</b> .....	27

3.5. Casos específicos: P450 genes, TPMT, <i>SLCO1B1</i> .....	28
<b>IV CAPÍTULO – O NOVO PARADIGMA DA INVESTIGAÇÃO CLÍNICA</b> .....	30
4.1. Farmacogenómica na investigação clínica .....	30
4.2. Aplicação nas diferentes fases .....	31
4.3. Abordagem retrospectiva vs prospetiva .....	32
4.3.1 Estratégias prospetivas .....	33
4.4. Inclusão de participantes .....	36
4.5. Ensaio clínico adaptativo .....	38
4.6. O novo paradigma da investigação clínica .....	39
<b>V CAPÍTULO – MARKET ACCESS</b> .....	44
5.1. Impactos farmacoeconómicos da aplicação da farmacogenómica .....	44
5.2. Impacto da PGx nos custos de desenvolvimento de medicamentos .....	45
5.3. Comercialização de medicamentos farmacogenómicos .....	49
<b>VI CAPÍTULO – BARREIRAS E DESAFIOS PARA A IMPLEMENTAÇÃO CLÍNICA</b> .....	53
6.1. Estado da arte .....	53
6.2. Barreiras Logísticas .....	54
6.3. Barreiras no conhecimento .....	55
6.4. Barreiras regulamentares .....	55
6.5. Evidência clínica .....	57
6.6. Barreiras éticas e sociais .....	58
<b>CONCLUSÃO E PERSPETIVAS FUTURAS</b> .....	60
<b>BIBLIOGRAFIA</b> .....	63

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Representação esquemática das diferentes fases do processo de descoberta e desenvolvimento de medicamentos, evidenciando custos, duração e número de compostos aprovados nas diferentes etapas. Reproduzido de [7] .....	4
Figura 2. Diferentes tipos de investigação clínica, evidenciando as duas principais abordagens: ensaios clínicos e estudos não interventivos. Ensaios clínicos constituem ações interventivas, pretendendo avaliar exposições, podendo ser randomizado ou não. Estudos não interventivos baseiam-se na observação da prática clínica, sem procedimentos interventivos. Reproduzido de [25] .....	11
Figura 3. Comparação entre modelo tradicional de desenvolvimento clínico vs aplicação de ferramentas de precisão. Medicina tradicional compreende a aplicação da terapêutica padrão a uma população heterogénea, traduzindo-se em equivalência de respostas favoráveis e medicina personalizada diz respeito à estratificação prévia da população de doentes, com adaptação do tratamento em função dos resultados da estratificação. A resposta favorável ao tratamento tende a ser superior. Reproduzido de [54] .....	20
Figura 4. Estratégias de identificação de marcadores farmacogenómicos. A) Estudo de genes candidatos. B) <i>Genome-wide association studies</i> C) <i>Whole-exome and whole-genome sequencing</i> . Reproduzido de [59] .....	26
Figura 5. Ilustração gráfica da estratégia de <i>Design</i> de enriquecimento. A pool de participantes identificada é sujeita a um screening para identificação do biomarcador preditivo. Apenas indivíduos portadores do biomarcador serão efetivamente randomizados .....	34
Figura 6. Ilustração gráfica da estratégia de <i>Design</i> farmacogenético interativo. A população incluída é estratificada mediante nível de biomarcador (positivo ou negativo) .....	34
Figura 7. Ilustração gráfica da estratégia de <i>Design</i> baseado no marcador farmacogenómico. O doente portador de mais do que um biomarcador preditivo, é alocado em ensaio clínico em função do marcador farmacogenético, decisão médica ou standard of care .....	35
Figura 8. <i>Overview</i> do processo de pesquisa e desenvolvimento de medicamentos, com identificação da fração correspondente ao <i>Critical Path</i> . Reproduzido de [15] .....	40

Figura 9. Representação esquemática do a) paradigma tradicional de investigação clínica – ocorrência sequencial das várias fases do desenvolvimento do medicamento, e b) novo paradigma de investigação clínica – foco nas fases iniciais do desenvolvimento clínico. CS – seleção do candidato; FED – primeira dose eficaz; FHD – primeira dose em humanos; PD – decisão sobre o produto. Reproduzido de [96].....	41
Figura 10. Representação gráfica de um modelo económico do impacto da farmacogenómica, no ciclo de vida de um medicamento <i>versus standard of care</i> . Reproduzido de [49].....	48
Figura 11. Comparação gráfica da utilização de medicamentos <i>Blockbuster</i> , <i>Niche busters</i> e Órfãos em função do preço por doente e tamanho do mercado alvo.....	50
Figura 12. Comparação entre a percentagem de estudos clínicos patrocinados pelas indústrias farmacêutica e académica tendo em conta a componente farmacogenómica, no período entre 1999 e 2012. Reproduzido de [40].....	57

## ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1. Exemplos de medicamentos retirados do mercado devido à ocorrência de toxicidade, com respetiva indicação terapêutica, reação adversa identificada e gene relacionado. Traduzido de [62] .....	22
Tabela 2. Exemplos de medicamentos aprovados pela FDA, com indicação de gene e genótipos específicos relacionado com a doença. Traduzido de [66] .....	24
Tabela 3. Resumo de potenciais impactos económicos da aplicação de farmacogenómica no processo de desenvolvimento de medicamentos, na perspetiva do doente, pagador e fornecedor. Traduzido de [49] .....	47
Tabela 4. Comparação entre medicamentos obtidos por farmacogenomica, vs medicamentos órfãos. Traduzido de [92] .....	51

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIMBOLOS

%	– Percentagem
A	– Adenina
ADN	– Ácido desoxirribonucleico
ADME	– Absorção, Distribuição, Metabolização e Excreção
ARN	– Ácido Ribonucleico
C	– Citosina
CBA	– Análise de Custo-benefício
CEA	– Análise de Custo-Efetividade
CLIA	– <i>Clinical Laboratory Improvement Amendments</i>
CMA	– Análise de Custo-Minimização
CYP	– Citocromo
CYP 450	– Citocromo P450
CUA	– Análise de Custo-Utilidade
DDI	– <i>Drug-drug interaction</i>
EDC	– <i>Electronical Data collection</i>
EMA	– <i>European Medicines Agency</i>
FDA	– <i>Food and Drug Administration</i>
FIH	– <i>First-In-Human</i>
G	– Guanina
GCLP	– <i>Good Clinical Laboratory Practices</i>
GLP	– <i>Good Laboratory Practices</i>
GWAS	– <i>Genome-wide association studies</i>
iPSCs	– Células Estaminais Pluripotentes Induzidas
ICF	– <i>Informed Consent Form</i>
ICH	– <i>International Conference on Harmonisation</i>
PMDA	– <i>Pharmaceuticals and Medical Devices Agency</i>
PGx	– Farmacogenómica
Pt	– Farmacogenética
PK	– Farmacocinética

PD	– Farmacodinâmica
QALYs	– Qualidade ajustada aos anos de vida
POC	– <i>Proof Of Concept</i>
SC	– Células estaminais
SNP	– <i>Single Nuclear Polymorphism</i>
RCM	– Resumo das Características do Medicamento
TPMT	– Tiopurina Metiltransferase



## INTRODUÇÃO

A constante necessidade por novos e melhores medicamentos, atua como fator determinante para a pesquisa e desenvolvimento de novas terapêuticas por parte das indústrias farmacêuticas. De facto, o processo de pesquisa e desenvolvimento de novos medicamentos assume-se vital para o estabelecimento dos cuidados de saúde, traduzindo-se numa melhoria à escala global dos atuais sistemas aplicados.

A pesquisa e desenvolvimento de novos medicamentos assume-se como um processo complexo, extenso e relativamente dispendioso. O mesmo tem por objetivo o desenvolvimento de moléculas eficazes e seguras.

De forma geral, todo o processo pode ser dividido em duas grandes partes: investigação e desenvolvimento. A investigação, também chamada de investigação básica, compreende diferentes fases, tendo como ponto de partida a identificação e validação de um alvo terapêutico. Posteriormente é selecionada uma molécula candidata cuja ação farmacológica recai sobre o alvo terapêutico anteriormente identificado. Após validação das propriedades da mesma, a molécula alvo, também chamada de composto *lead*, é considerada apta para entrar em fase de desenvolvimento.

Por sua vez, a fase de desenvolvimento pode ser dividida em duas outras grandes etapas: Pré-clínica e clínica. Estudos pré-clínicos devem incluir análises farmacológicas, toxicologias e mecanísticas da molécula candidata. Esta fase deve ocorrer por meio de ensaios envolvendo células humanas ou animais (*in vitro*), análise *in silico*, e consequente estabelecimento da dose *First-In-Human* (FIH) através da validação *in vivo* em espécies animais.

A fase clínica, também designada por investigação clínica constitui a fração mais extensamente controlada de todo o processo de desenvolvimento de medicamentos. Esta corresponde à aplicação prática e rigorosa de um protocolo, com vista à validação de resultados na espécie humana. De forma geral, a investigação clínica (isto é, ensaios clínicos) tende a ocorrer através de quatro fases sequenciais. A constatação de eficácia clínica e ausência de toxicidade, a par da demonstração de qualidade, permite obter aprovação regulamentar para a nova molécula terapêutica com consequente comercialização.

O presente trabalho pretende evidenciar a importância e pertinência da aplicação de novas ferramentas tecnológicas no processo de desenvolvimento de medicamentos. A

farmacogenómica assume-se com uma ferramenta capaz de otimizar a capacidade de estratificação de doentes, através da sua suscetibilidade para o desenvolvimento de determinada condição clínica, ou ainda resposta à terapêutica. A mesma assume-se de particular importância aquando do desenvolvimento clínico. O novo paradigma do desenvolvimento de fármacos prevê um *Quick-win*, *fast-fail*, pelo que a aplicação de ferramentas que permitam a identificação rápida e pronta de moléculas que irão falhar em fases tardias do desenvolvimento clínico, revela-se crucial.

Neste contexto, é também importante avaliar de que forma esta nova ferramenta poderá ser disponibilizada e a que preço. O capítulo cinco - *Market Access*, tende a constituir uma análise das principais limitações de introdução da farmacogenómica no mercado de medicamentos. Considerações sobre preço, benefício e impacto serão contempladas.

Por último, o capítulo seis apresenta uma breve perspetiva sobre o estado da arte. Será feita referência aos principais desafios e limitações da farmacogenómica, bem como identificação de algumas estratégias para ultrapassá-las.

## **I CAPÍTULO – Descoberta e desenvolvimento de um novo medicamento**

### **1.1. A importância de novos medicamentos**

A pesquisa por mais e melhores agentes terapêuticos sempre se mostrou vital ao longo da história humana. Alguns marcos históricos incluem a descoberta acidental da Penicilina em 1928 por Alexander Fleming [1], a procura incessante de novos fármacos na década de 40 aquando da II Guerra Mundial e a descoberta da estrutura tridimensional do DNA em 1953 por Watson e Crick [2].

De facto, a melhoria nos cuidados e sistemas de saúde contribuiu para um aumento na esperança média de vida [3]. Contudo, e por outro lado, a longevidade deu lugar ao aumento da incidência de doenças associadas ao envelhecimento, algumas tipicamente designadas por doenças neurodegenerativas. Estas, juntamente com o cancro e as doenças cardiovasculares representam o expoente da indústria farmacêutica [4].

### **1.2. A descoberta de um novo medicamento**

A introdução de um novo medicamento no mercado compreende um longo, complexo e dispendioso processo [5,6]. Estima-se que a generalidade de todo o processo, desde a identificação do composto terapêutico até à aprovação pelas autoridades regulamentares, demore em média entre 12 a 15 anos [5]. A nível de custos, todo este processo varia em média entre 800 milhões a 1 bilião de dólares [7].

A figura 1 corresponde a uma representação esquemática de todo o processo de investigação e desenvolvimento de novos medicamentos. A mesma pretende evidenciar as diferentes fases de todo processo, tempo para conclusão das mesmas, e número de moléculas aprovadas em cada fase. Por observação da mesma, é possível concluir que a aprovação de um novo medicamento carece de um elevado tempo de desenvolvimento, bem como que, o número de moléculas efetivamente aprovadas, é consideravelmente inferior ao número de moléculas inicialmente consideradas.

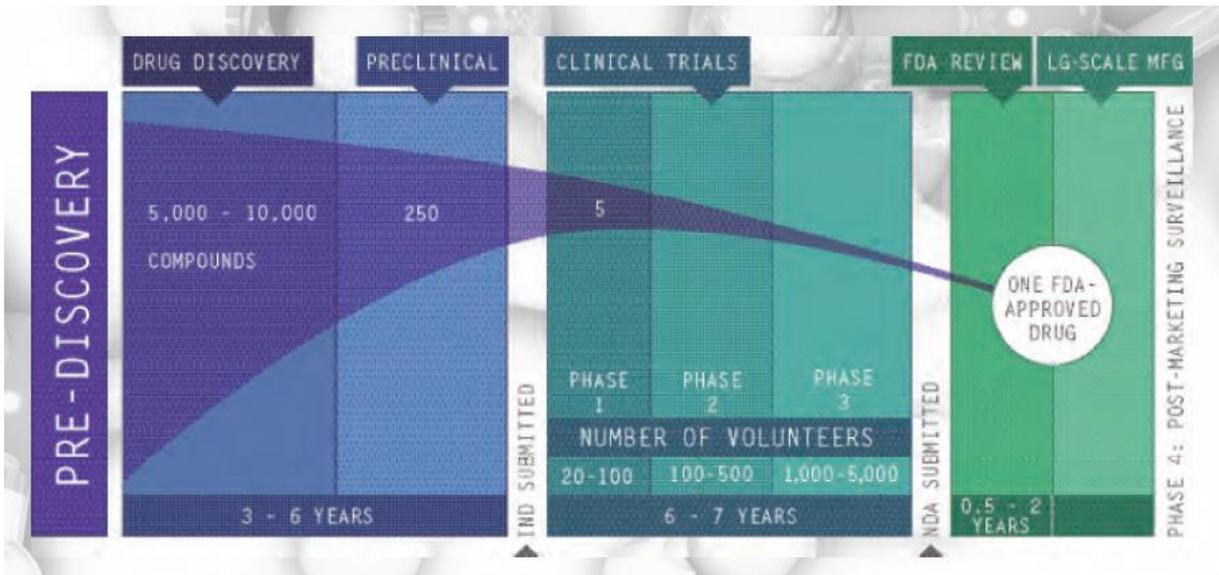


Figura 1. Representação esquemática das diferentes fases do processo de descoberta e desenvolvimento de medicamentos, evidenciando custos, duração e número de compostos aprovados nas diferentes etapas. Reproduzido de [7].

Diferentes áreas terapêuticas implicam variações no tempo necessário e taxa de sucesso. No caso de doenças do sistema nervoso central, o desenvolvimento clínico de fármacos neuropsiquiátricos demora em média 8.7 anos, em comparação com os 5.9 anos apresentados para os agentes antivirais [2, 5]. Aliado a isto, considerando o tempo necessário para as fases de descoberta, pré-clínica, e obtenção de aprovação regulamentar (1.9 anos face aos 1.2 anos de medicamentos de outras classes), medicamentos neurológicos podem demorar mais de 18 anos a serem colocados efetivamente em uso [2, 5].

Os valores apresentados incluem os casos considerados *failures*: para cada 5.000 – 10.000 moléculas que entram em processo de desenvolvimento, apenas uma recebe aprovação para ser efetivamente comercializada [7]. Esta situação é particularmente crítica no caso de medicamentos para doenças do sistema nervoso central, onde elevadas taxas de insucesso tendem a verificar-se na fase 3 dos ensaios clínicos, após largos investimentos financeiros por parte das indústrias farmacêuticas [8]. Este facto evidencia a importância da otimização das fases pré-clínica e clínica de forma a reduzir custos e tempo em todo o processo de desenvolvimento [5].

Na fase de descoberta, os investigadores trabalham no sentido de compreender a fisiopatologia da doença. Dessa forma, são feitos esforços com vista à compreensão de quais os genes alterados, de que forma essa alteração tem implicações na estrutura e funcionalidade da proteína codificada, a interação da proteína alterada com as restantes

proteínas da célula, o comportamento da célula no tecido, e por último, a forma como a doença afeta o indivíduo no seu todo [7].

O desconhecimento dos mecanismos da doença, a complexidade do comportamento humano e por vezes a falta de meios e ferramentas adequadas são barreiras que desafiam todo o processo de desenvolvimento de novos medicamentos [8,9].

### **1.2.1. Identificação do alvo**

A fase de descoberta tem por objetivo a identificação de uma ou mais moléculas que sejam simultaneamente eficazes e seguras [5]. Dessa forma, o processo inicia-se pela identificação de um alvo molecular, hipoteticamente relacionado com a doença [10]. Na maioria dos casos esse alvo é uma proteína, DNA (Ácido desoxirribonucleico) ou RNA (Ácido ribonucleico) [8,9], sendo a maioria dos alvos membro de uma das seguintes famílias de proteínas: receptores acoplados à proteína G (GPCRs), canais de iões, cinases, receptores nucleares de hormonas ou protéases [11].

O alvo terapêutico deverá ser uma molécula que reúna características próprias como efetividade, segurança, facilmente introduzida em processos clínicos e comerciais, e “*druggable*” [7,9]. Este último diz respeito à capacidade de interação e sensibilidade a uma molécula terapêutica [7].

A identificação de alvos terapêuticos pode ser feita com recurso à tecnologia de células estaminais (SC) ou células estaminais pluripotentes induzidas (iPSCs), na medida em que estas permitem reproduzir modelos de doença mais próximos do real, quando comparados com modelos animais [8]. A comparação entre células estaminais provenientes de doentes e células estaminais ditas normais, pode ajudar a identificar alterações fisiológicas a nível celular contribuindo assim para identificar o produto disfuncional [8].

### **1.2.2. Validação do alvo**

A validação do alvo é a etapa seguinte no processo de descoberta de fármacos. Esta etapa consiste na demonstração de que a modulação do alvo anteriormente identificado, produz um efeito terapêutico, comprovando assim a sua relação com a doença [8].

Nesta fase é importante dar resposta a questões diversas, nomeadamente se a biologia do alvo é relevante para a doença em estudo, se o alvo é expresso no cérebro humano durante o processo de desenvolvimento da patologia ou de que forma a alteração do alvo contribui ou causa a doença em questão [5]

Trata-se de um processo multidisciplinar, que ocorre por meio de ensaios *in vitro* e/ou *in vivo* [9]. A validação do alvo é conseguida por verificação dos componentes de genética, expressão no tecido, e experiência clínica. A sua qualificação ocorre por verificação da farmacologia, modelos geneticamente obtidos e extrapolação de *endpoints* [8].

### 1.2.3. Screening de compostos

A combinação entre química e tecnologias de sequenciação, permitiu criar aquelas que são designadas por bibliotecas de compostos [3]. Estas correspondem a uma reunião de moléculas e produtos naturais com efeitos terapêuticos, que sofrerão um processo de *screening* de forma a identificar um composto *lead* [12].

O composto *lead* será um receptor, antagonista ou modelador, com capacidade de interagir e ligar-se ao sítio ativo da molécula alvo, provocando uma alteração da sua função [13]. A identificação desta molécula poderá ocorrer de diversas formas, entre as quais *screening* de produtos naturais ou modificação destes [13], processo *De Novo*, em que por intermédio da química novos compostos são sintetizados, *Struture directed molecular design*, *High-throughput Screening*, biotecnologia, etc [7,13].

Posteriormente, os investigadores podem proceder a alterações na estrutura do composto, atribuindo-lhe diferentes propriedades [7]. Estes procedimentos permitem a otimização do composto identificado e uma determinação prévia do nível de segurança do mesmo [7,9].

### 1.3. O desenvolvimento de medicamentos

O alvo identificado apenas será satisfatório se permitir a obtenção de moléculas que sejam simultaneamente terapêuticas e bem toleradas. Adicionalmente, é importante assegurar a entrega e libertação da molécula terapêutica no local efetivo, pelo que

estratégias como aplicação de dispositivos médicos, formulações químicas ou tecnologias avançadas deverão ser contempladas [9].

Assim, é necessária a existência de uma etapa subsequente que permita a validação e otimização do composto identificado como *lead*.

A fase de desenvolvimento corresponde à segunda grande etapa em todo o processo de obtenção de medicamentos. Aqui é feita distinção entre fase pré-clínica, e fase clínica, esperando-se no fim a obtenção de uma molécula segura, ausente de toxicidade e eficaz [5].

### 1.3.1. Fase pré-clínica

Atualmente a fase pré-clínica pode incluir ensaios *in vitro* - testes realizados fora de organismos vivos, em ambiente controlado; ensaios *in vivo* – experiências realizadas em cultura de células ou modelos animais; e *in silico* – ensaios com recurso a simulação ou ferramentas computacionais [15].

A fase pré-clínica tem por objetivo determinação da farmacodinâmica e farmacocinética da molécula terapêutica [9], bem como minimização do risco antes do início dos testes em humanos [16]. Idealmente, a molécula identificada deve possuir propriedades farmacocinéticas que permitam uma boa relação entre dose administrada, concentração no local de ação e ligação à molécula alvo [5]. Assim, num cenário ideal o composto *lead* deverá ser disseminado na corrente sanguínea, distribuído para todas as partes do corpo, efetivamente metabolizado e de forma eficiente, não tóxico e facilmente excretado do corpo (ADME/Tox) [7,9].

De forma geral, a *pool* de dados é obtido através de experiências utilizando modelos animais [17]. É necessária validação em pelo menos duas espécies antes de se proceder ao teste em humanos [5]. Frequentemente são utilizados cães e roedores para estabelecimento da primeira dose em humanos (FIH) [64].

Durante esta fase é também importante desenvolver uma formulação capaz de veicular a molécula ativa e de responder aos desígnios do perfil alvo do produto, nomeadamente em termos da biodisponibilidade do fármaco e de outros parâmetros farmacocinéticos. Finalmente, importa perspetivar o processo de transposição de escala para a obtenção da substância ativa e também fabrico do medicamento [7].

A validação da molécula experimental nas etapas anteriores, confirma o seu potencial e conduz para a etapa seguinte: investigação clínica. Durante esta etapa, a molécula será pela primeira vez administrada em humanos, esperando-se no fim alcançar benefício clínico.

## II CAPÍTULO – O TRADICIONAL PARADIGMA DA INVESTIGAÇÃO CLÍNICA

### 2.1. O papel da investigação clínica

A investigação clínica representa a parte mais importante e dispendiosa em todo o processo de desenvolvimento clínico [19]. Pode ser definida como a aplicação clínica de um protocolo previamente desenhado, atendendo a uma série de questões regulamentares, éticas e científicas, cujo objetivo é avaliar a eficácia e segurança de uma intervenção profilática, terapêutica ou de diagnóstico, ou ainda de um dispositivo médico ou cirúrgico [20].

Uma análise retrospectiva permite identificar alguns episódios que resultaram em documentos que atuam como suporte na regulamentação da investigação clínica [21]:

- Código de Nuremberga - Documento criado em 1947, após os experimentos humanos verificados aquando da Segunda Guerra mundial. Pressupõe o consentimento voluntário como pré-requisito obrigatório para experimentação humana;
- Declaração de Helsinque – Documento de 1964, que permite a substituição do consentimento em casos cujo comprometimento do indivíduo pode afetar a decisão;
- *International Conference of Harmonization* - Conferência internacional da qual resultou uma uniformização das práticas de investigação clínica pela *Food and Drug Administration (FDA)*, *European Medicines Agency (EMA)* e *Pharmaceutical and Medical Devices Agency (PMDA)*,
- Relatório de Belmonte – Documento de 1978 que estabelece princípios éticos para a experimentação em humanos: respeito pelos outros, benevolência e justiça

Destes, e em contexto de investigação clínica, os documentos correspondentes à Declaração de Helsinque e *International Conference of Harmonization*, assumem um papel principal.

Ensaio clínico são conduzidos de forma a demonstrar a não-inferioridade do produto experimental quando comparado com o padrão, ou ainda, avaliar de forma preliminar a atividade do novo medicamento [22]. De forma geral o novo produto, para além de eficácia, tende a incluir vantagens como preço mais baixo, redução de efeitos secundários, otimização da posologia, traduzindo-se numa melhoria geral do conforto para o utilizador [23].

O principal objetivo é demonstrar eficácia e segurança, de forma a obter aprovação pelas autoridades regulamentares e posteriormente tornar-se comerciável [24].

## 2.2. Tipos de investigação clínica

De forma geral, é possível distinguir dois principais tipos de investigação clínica: estudos clínicos com intervenção e estudos clínicos sem intervenção [14, 18].

Estudos clínicos com intervenção pressupõem a alteração, influência ou programação dos cuidados de saúde de forma a avaliar exposições (por exemplo tratamento), no doente [14, 25]. Estes, são designados por ensaios clínicos sempre que pretendam verificar os efeitos clínicos, farmacológicos ou farmacodinâmicos de uma ou mais moléculas experimentais [14, 18]. Geralmente, o doente é alocado a um dos braços de tratamento através de um sistema de randomização [26].

Randomização diz respeito à aleatorização do doente às diferentes possibilidades de tratamento definidas por protocolo. Um ensaio clínico randomizado poderá ter o desenho de oculto ou não oculto. O primeiro refere-se a um protocolo onde ambos, investigador e doente, desconhecem qual a molécula que está a ser atribuída ao doente. A mesma poderá ser o medicamento experimental, um comparador ou placebo, tendo por objetivo garantir que a avaliação clínica do médico não é influenciada por este conhecimento. Pelo contrário, ensaios clínicos sem ocultação pressupõem que tanto o investigador como o doente sabem qual a medicação em curso [27, 36].

Nos estudos clínicos não interventivos, os resultados advêm da observação daquilo que é a prática clínica [14]. De forma geral, a prescrição de uma qualquer terapêutica, deve ser claramente dissociada da decisão de inclusão do doente no estudo, não requerendo avaliações complementares ou visitas adicionais para o mesmo [14, 25]. Estudos clínicos não interventivos compreendem dois principais *designs*: Corte e Corte Transversal.

Estudos de Corte pressupõem a observação de um grupo de doentes ao longo do tempo. Estudos de Corte transversal compreendem uma observação única, numa ocasião específica [28]. Estudos de corte podem ainda ser divididos em retrospectivos, prospetivos ou caso-controle [25]. Estudos retrospectivos avaliam a informação recolhida num período de tempo no passado. Estudos prospetivos, iniciam a recolha de informação do doente no presente, e seguem-no de forma prospetiva. Nos estudos caso-controle, a observação é feita entre grupos de pessoas com doença e sem doença [28].

Estudos clínicos não interventivos são realizados de forma a perceber com que frequência determinado evento acontece, ou explicar determinada condição clínica [25].

A figura 2 corresponde a uma ilustração gráfica dos diferentes tipos de estudos clínicos acima descritos. A mesma compreende a divisão inicial da investigação clínica, em estudos com intervenção e estudos sem intervenção, baseada na obtenção de resultados face a aplicação de uma terapêutica que se insira ou não na prática clínica normal.

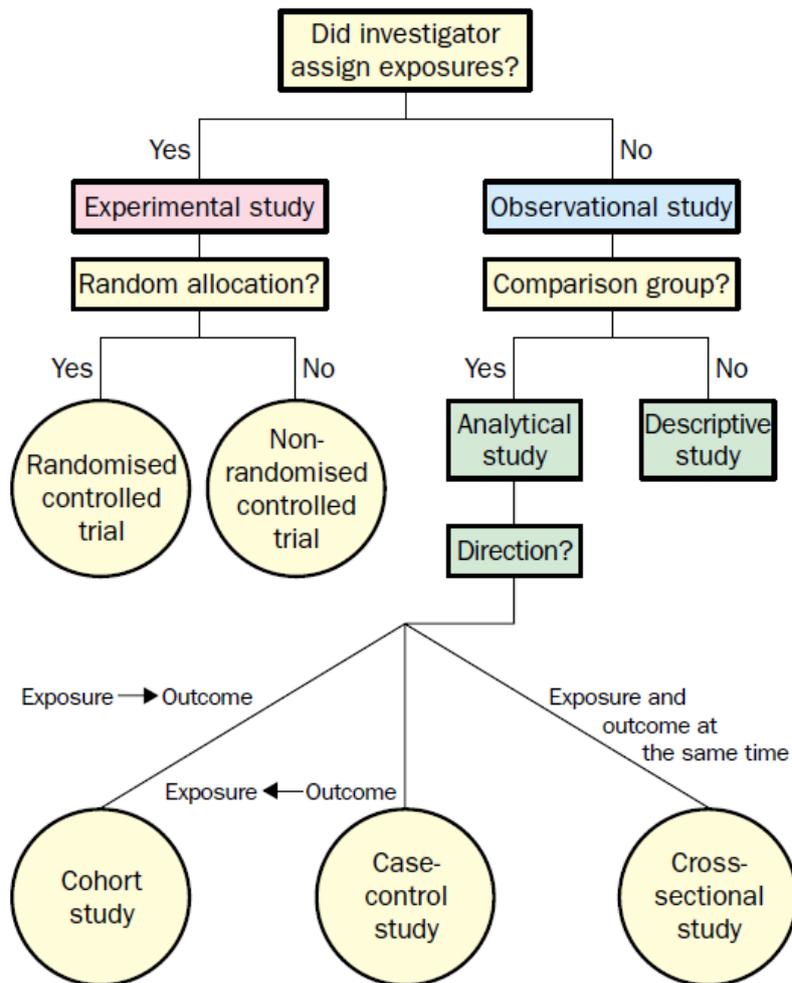


Figura 2. Diferentes tipos de investigação clínica, evidenciando as duas principais abordagens: ensaios clínicos e estudos não interventivos. Ensaios clínicos constituem ações interventivas, pretendendo avaliar exposições, podendo ser randomizado ou não. Estudos não interventivos baseiam-se na observação da prática clínica, sem procedimentos interventivos. Reproduzido de [25].

Frequentemente a adoção de ensaios clínicos com *design* randomizado e dupla ocultação constitui a prática *standard* em investigação clínica. Aqui os doentes são aleatorizados (randomização) para os diferentes braços de tratamento, sendo mantido o *blinded* sobre qual a medicação a ser administrada [20].

### **2.3. Considerações no desenvolvimento de ensaios clínicos**

As indústrias farmacêuticas conduzem ensaios clínicos por diversas razões. A necessidade de novas terapêuticas atua como incentivo no desenvolvimento de novos medicamentos e terapias. Essencialmente, os medicamentos que se encontram hoje em fase clínica, são as terapias que se espera serem os novos tratamentos e potenciais curas num futuro próximo.

Em investigação clínica, é importante assegurar que os benefícios que advenham da prática da mesma, sejam no mínimo proporcionais aos riscos incutidos. De igual forma, os benefícios devem ser sempre priorizados em detrimento do risco, bem como potenciados. Os riscos clínicos deverão ser sempre minimizados [19, 34]. Exemplos de minimização de risco, e maximização de benefício incluem, respetivamente, adoção de procedimentos previamente avaliados e alteração do *design* da investigação de forma a beneficiar o doente [19, 29].

Requisitos na condução de ensaios clínicos incluem a aplicação rigorosa do protocolo, de forma a produzir resultados válidos e garantir a segurança do doente, aplicação oportuna de conhecimentos científicos, proteção de dados dos participantes e obtenção de consentimento informado [29, 34].

Assim, os ensaios clínicos correspondem à fração mais rigorosa, intensa e altamente controlada de todo o processo de desenvolvimento de medicamentos [30]. Estes ocorrem através de quatro fases, por vezes sobreponíveis [31] que se encontram descritas abaixo.

### **2.4. Fase I**

Ensaio clínicos de fase I, também chamados de exploratórios, constituem o primeiro nível de avaliação em humanos [19, 27]. Estes correspondem a um conjunto de ações que permitem verificar a segurança, tolerabilidade, farmacocinética e farmacodinâmica do medicamento experimental [19, 32].

Durante esta fase, é expectável avaliar de que forma o corpo humano atua sobre o medicamento [24]. Adicionalmente, os investigadores tentam explicar o processo de absorção, distribuição, metabolização e eliminação do fármaco, bem como identificar possíveis efeitos colaterais [7].

Ensaio clínico de fase I, compreendem a realização de estudos de escalonamento de dose com vista à determinação da dose máxima tolerável [20]. De forma geral, estes estudos consistem na administração sequencial de doses ascendentes, previamente definidas, em grupos diferentes de três participantes. A ausência de toxicidade no grupo previamente administrado, determina a administração da dose seguinte num novo grupo de três participantes. A constatação de toxicidade em uma qualquer dose, implica a administração dessa mesma dose a um novo grupo de três participantes, de forma a validar o resultado. A dose máxima tolerável é verificada quando aproximadamente 1/3 dos participantes experimenta toxicidade inaceitável [27].

Outros parâmetros avaliados aquando da fase I incluem estudos de interação entre medicamentos, influência da alimentação, perfil metabólico, biodisponibilidade/bioequivalência e existência de populações especiais [29,32].

Tipicamente esta fase é conduzida numa população pequena (20-100) de voluntários saudáveis, uma vez que não se pretende alcançar eficácia [24,32]. Contudo, em situações particulares a utilização de voluntários saudáveis não é eticamente aceitável, pelo que a mesma deve incluir a participação de doentes [27]. Exemplos deste tipo de situações incluem ensaios clínicos oncológicos (devido à administração de citotóxicos) e infecciosos.

Regra geral, a fase I tende a ter uma duração máxima de 12 meses [15].

## **2.5. Fase 2**

Ensaio clínico de fase 2 são também chamados de ensaios terapêuticos exploratórios, e tem por objetivo avaliar a eficácia e atividade biológica da molécula que passou na fase I [32].

Tipicamente, ensaios clínicos de fase 2 são conduzidos numa pequena amostra de doentes - geralmente entre uma dezena a uma centena [24], sendo dessa forma expectável benefício clínico direto para os participantes [29].

Nesta fase, o aspeto mais vulnerável prende-se com a inclusão de doentes. Ensaios clínicos de fase 2 tendem a ter mais critérios de exclusão, quando comparados com a fase 3, de forma a garantir a assertividade de dados e identificação precoce de moléculas passíveis de se verificarem insucessos [27].

Frequentemente, são realizadas análises que permitem identificar possíveis eventos adversos ou riscos associados com o medicamento experimental [30]. De forma geral, os resultados da fase 2 permitem determinar as doses a serem utilizadas no plano de desenvolvimento clínico subsequente, a população que irá efetivamente beneficiar da terapêutica e os parâmetros que deverão ser alvo de avaliação clínica. Adicionalmente, é também avaliado a resposta à doença, bem como determinado o melhor regime a ser aplicado à escala industrial [7].

Regra geral, a fase 2 tende a ter uma duração máxima de 2 anos [15].

### **2.5.1 Fases 2a e 2b**

Ensaios clínicos de fase 2 podem ser alvo de *designs* bastante flexíveis, sendo esta fase frequentemente subdividida em fase 2a e fase 2b.

Durante a fase 2, é expectável avaliar se a molécula comporta-se como inicialmente proposto. Dessa forma, o investigador tende a eliminar a molécula que demonstra ausência de atividade biológica, ou atividade biológica mínima [27]. Assim, a fase 2a pode ser definida como o período em que se pretende demonstrar a ação farmacológica em doentes, frequentemente designada por Prova de Conceito (POC), bem como segurança [41, 45]. A demonstração da Prova de Conceito assume-se de particular importância uma vez que define a decisão de avanço ou não da molécula experimental [41].

Ensaios clínicos fase 2a envolvem um número reduzido de participantes, duração não superior a duas semanas e utilização de placebo como comparador [45].

Na fase 2, e devido à incerteza dose-resposta, também podem ser incluídas administrações de doses diferentes (estudos de escalonamento de dose). Assim, a fase 2b assume-se como um período de identificação da relação entre diferentes doses, a eficácia e a tolerabilidade da molécula experimental.

Ensaios clínicos fase 2b envolvem geralmente um número maior de participantes, duração longa e utilização de um comparador ativo [45].

## 2.6. Fase 3

A fase 3 dos ensaios clínicos corresponde ao período mais longo de todo o processo de investigação clínica. Estes são também designados por terapêuticos confirmatórios, e tem por objetivo validar a eficácia e segurança do produto experimental [29,32]. Esta fase tende a ocorrer apenas após confirmação dos resultados das fases 1 e 2, pelo que estas são também consideradas de fase-piloto [24].

Ensaio clínicos de fase 3 são geralmente randomizados, havendo baixa flexibilidade no *design* do estudo. Estes avaliam a eficácia do produto experimental utilizando placebo ou comparador ativo como controlo [20].

Ensaio clínicos de fase 3 são geralmente internacionais, envolvendo a participação de múltiplos centros [20], de forma a obter a maior e diversa quantidade de dados possível [7]. Este facto evidencia a importância da recolha de dados demográficos, como etnia e outros dados raciais relevantes, de forma a identificar possíveis diferenças na resposta à terapêutica [20]. A população a incluir nesta fase deverá ser a mais heterogênea possível, destacando-se a inclusão de doentes de diferentes faixas etárias e com diferentes doenças concomitantes.

À semelhança da fase 2, a fase 3 pode também ser subdividida em fase 3a e fase 3b.

### 2.6.1 Fases 3a e 3b

Tipicamente, ensaios clínicos de fase 3 são conduzidos numa população grande de doentes - geralmente centenas a milhares. O objetivo é testar a molécula candidata, de forma a gerar dados estatisticamente significativos relativos a segurança, eficácia e relação benefício-risco do medicamento experimental [7]. Os dados obtidos são essenciais para suportar o processo de submissão do novo medicamento às autoridades regulamentares [24]. Assim, a fase 3a pode ser definida como o período de realização de estudos fundamentais para aprovação de marketing, bem como, obtenção da base do Resumo das Características do Medicamento (RCM). Estes devem cumprir todos os requisitos exigidos pelas autoridades regulamentares, de forma a obter-se a Aprovação de Introdução no Mercado (AIM) [36].

A fase 3 assume-se também importante na medida em que providencia indicações que poderão ser utilizadas no rótulo dos medicamentos e assegurar a correta utilização do

mesmo (por exemplo informações sobre interação com outros medicamentos), bem como transposição do processo para a escala industrial [7].

A fase 3b corresponde ao período após submissão do pedido para introdução no mercado, e é realizada com o objetivo de conferir suporte às publicações que advém do ensaio clínico, sendo, portanto, pré e peri-marketing não regulatório.

## 2.7. Fase 4

Ensaio clínico de fase 4, geralmente correspondem ao período pós-marketing do medicamento. São também chamados de ensaios pragmáticos [27].

São ensaios que tem por objetivo determinar a eficácia do medicamento a longo-termo, obter novas informações que possam advir da aplicação à escala não experimental – novas indicações terapêuticas, e ainda verificar questões em contexto de farmacoeconomia [32].

Ensaio clínico de fase 4 são conduzidos em larga-escala, permitindo aferir sobre morbidade, mortalidade e ocorrência de eventos adversos raros [20, 27].

Aquando da fase 4, as diferentes autoridades regulamentares (FDA, EMA e PMDA) possuem exigências relativas ao pós-marketing de medicamentos [27, 33]:

- A FDA exige um registo e submissão de relatórios com dados referentes a situações clínicas relevantes, que possam condicionar a permanência do medicamento no mercado;
- A EMA exige a submissão de um relatório referente aos eventos adversos experienciados de 6 em 6 meses, durante os 2 primeiros anos de comercialização do medicamento;
- A PMDA, semelhante às anteriores, requer a submissão de relatórios de eventos adversos experienciados, bem como submissão dos produtos para reavaliação e ou reanálise.

A combinação entre informação incompleta relativa a *outcomes*, curta duração e tamanho limitado da fase 3 (quando comparada ao período pós-marketing), indica que por vezes o balanço entre benefício e risco só se torna efetivamente claro, aquando da fase 4, momento de maior evidencia clínica [27].

## 2.8. Inclusão de participantes

Mercados emergentes como a China e a Índia, tendem a atuar como grandes centros de recrutamento. Nestes países a elevada prevalência de doenças como cancro, diabetes, pneumonia e outras, aliada à dificuldade no acesso aos cuidados de saúde justificam a forte aposta das indústrias farmacêuticas [21]. De forma geral, esta população de doentes mostra-se bastante satisfatória na manutenção de *compliance*, e a um custo reduzido [22].

Contudo, a inclusão de participantes em ensaios clínicos carece de considerações prévias, tais como obtenção de consentimento informado, cumprimento de critérios de elegibilidade e estabelecimento de risco mínimo.

De acordo com a *guideline* internacional para estudos epidemiológicos de 2009, risco mínimo é definido como “Risco que não é mais provável e não maior do que aquele ligado à rotina médica ou exame fisiológico”. A participação em ensaio clínico pressupõe a compreensão desta possibilidade por parte do participante. Adicionalmente, doentes incluídos em ensaios de fase 2 ou 3 devem estar cientes da possibilidade de agravamento clínico [22].

Particularmente após as atrocidades cometidas aquando da Segunda Guerra mundial, ou mais recentemente a experimentação não consentida em negros afro-americanos [34], diversos consórcios estiveram na base do estabelecimento das atuais diretivas de regulamentação da experimentação em humanos [29]. Esta deve ocorrer apenas após o consentimento informado do participante, que se ilustra sobre a forma da assinatura de um documento escrito na língua do participante [22]. O documento relativo ao Consentimento Informado deve ser alvo de leitura e compreensão por parte do participante, e entre outras coisas incluir referência ao objetivo do estudo, descrição de procedimentos, riscos e potenciais benefícios, bem como a natureza voluntária do mesmo [27].

A inclusão do doente em ensaio clínico, pressupõe o cumprimento de uma série de requisitos designados por critérios de inclusão. Estes correspondem a uma série de exigências, que permitem garantir que os resultados obtidos na população utilizada refletem o que de facto se passa na população alvo [27].

Contudo, e de acordo com o atual paradigma de desenvolvimento clínico, a inclusão de doentes é feita tendo por base, apenas a seleção de doentes que possuam o perfil fenotípico da patologia em estudo, descartando-se a possibilidade de envolvimento genético.

De facto, a influência genética no desenvolvimento de patologias, bem como na resposta ao medicamento tem vindo a ser cada vez mais evidenciada. Assim, as autoridades regulamentares instituíram a obrigatoriedade de apresentação de um consentimento para análise farmacogenómica aquando da consideração de doentes para ensaios clínicos. O mesmo apresenta-se de carácter opcional para o doente e pretende de uma forma retrospectiva avaliar a influência do perfil genético do doente com a resposta ao medicamento experimental. Pela sua importância, este tema será discutido nos próximos capítulos da dissertação.

### III CAPÍTULO – FARMACOGENÓMICA NA PRÁTICA CLÍNICA

#### 3.1. Novas ferramentas na medicina personalizada

*Human Genome Project* (HGP), foi um projeto inovador que ambicionou determinar a sequência de todo o genoma humano [65]. Em 2003, a conclusão do mesmo abriu portas para uma série de novas possibilidades no campo da medicina [37, 66].

Medicina personalizada é uma nova área assente na individualização do tratamento do doente [42] cujo principal objetivo é garantir a “atribuição do medicamento correto, na dose certa, ao doente certo”. O mesmo é feito tendo em conta fatores intrínsecos e extrínsecos [57], com particular ênfase nos dados obtidos por análise genética [67].

Por definição medicina personalizada é caracterizada como “prática de adaptar o tratamento à condição médica individual, genética, demografia, meio ambiente e estilo de vida” [40].

É importante esclarecer que o objetivo da medicina personalizada não é criar um medicamento específico para cada doente, mas sim otimizar a capacidade de estratificar os doentes em subgrupos baseados na sua suscetibilidade para o desenvolvimento de determinada patologia ou resposta à terapêutica [68]. Comparativamente com a medicina tradicional, a medicina personalizada tende a obter respostas mais satisfatórias no tratamento de patologias.

A medicina personalizada é suportada por avanços científicos e tecnológicos, como sequenciação de DNA, bioinformática, estatística e validação de marcadores genéticos em sistemas de células ou modelos animais [65].

A figura 3 corresponde a uma ilustração gráfica dos dois processos atrás descritos, pretendendo a mesma evidenciar diferenças entre as duas estratégias: medicina tradicional compreende a aplicação da terapêutica padrão a uma população heterogénea, traduzindo-se em uma quase equivalência entre respostas favoráveis e desfavoráveis; medicina personalizada compreende a estratificação prévia da população de doentes, com adaptação do tratamento em função dos resultados da estratificação.

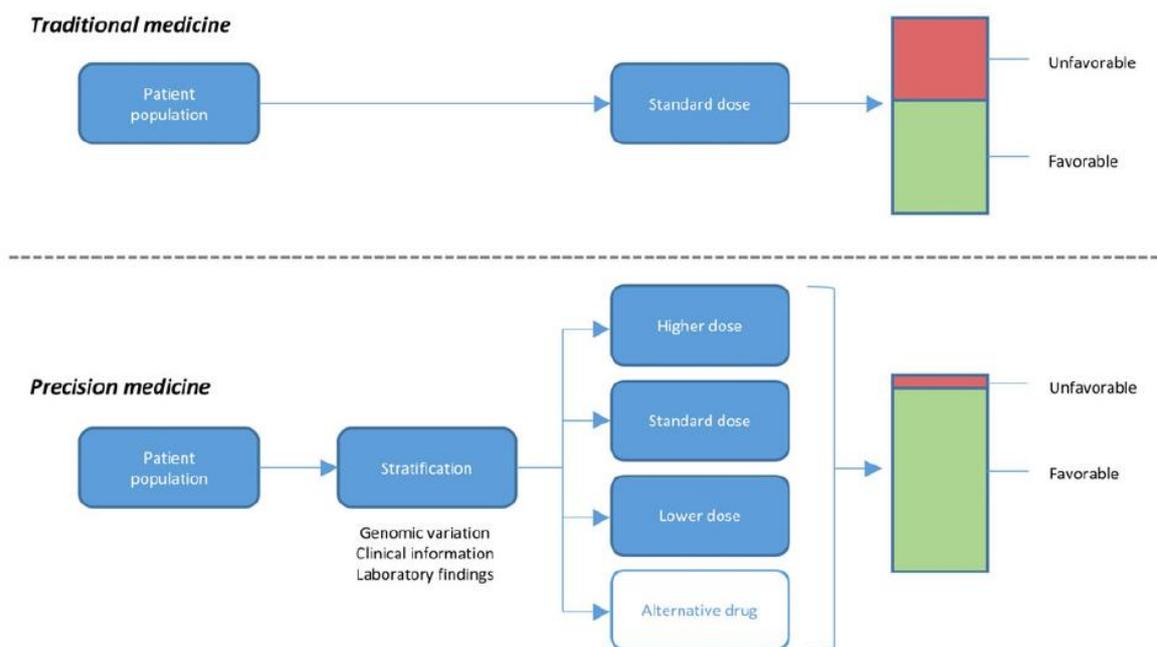


Figura 3. Comparação entre modelo tradicional de desenvolvimento clínico vs aplicação de ferramentas de precisão. Medicina tradicional compreende a aplicação da terapêutica padrão a uma população heterogênea, traduzindo-se em equivalência de respostas favoráveis e medicina personalizada diz respeito à estratificação prévia da população de doentes, com adaptação do tratamento em função dos resultados da estratificação. A resposta favorável ao tratamento tende a ser superior. Reproduzido de [54].

O termo farmacogenética foi primeiramente utilizado em 1959 por Friedrich Vogel fazendo alusão à diferença na farmacocinética da antipirina em gémeos homozigóticos e heterozigóticos [51]. Anterior a isto Pitágoras evidenciou a ocorrência de anemia hemolítica após ingestão de favas num subgrupo de indivíduos, enquanto noutros não. Mais tarde Wilhelm Johannsen caracterizou os termos genótipo e fenótipo, estabelecendo uma ligação entre genótipo e o efeito observado em voláteis orgânicos [37].

Farmacogenómica (PGx) pode ser definida como “o estudo de variações características do DNA e RNA relacionadas com a resposta a fármacos” [70]. Por sua vez, farmacogenética pode ser considerada um braço da farmacogenómica e refere-se ao “estudo de variações na sequência de DNA relacionadas com a resposta a fármacos” [70]. Ou seja, a farmacogenómica relaciona fenótipos de resposta a medicamentos, tendo por base variações genéticas a nível do genoma, transcriptoma e proteoma, enquanto a farmacogenética limita-se ao estabelecimento dessa relação atendendo a marcadores genéticos específicos [65].

A variabilidade na resposta a fármacos pode ser atribuída à existência de diferenças genéticas ao nível dos genes responsáveis pela tradução de proteínas envolvidas no metabolismo de medicamentos [38, 71]. Essas diferenças, e de acordo com a sua relevância clínica podem influenciar as seguintes categorias alvo de estudo farmacogenômico: farmacocinética (PK), eficácia - farmacodinâmica com benefício ou eficácia, e segurança - farmacodinâmica promotora de toxicidade [40].

Assim, farmacogenômica e farmacogenética atuam como ferramentas que auxiliam na compreensão e caracterização, a nível molecular, dos mecanismos fisiopatológicos que levam a diferenças na resposta ao medicamento [38, 72]. O mesmo conduz à estratificação de doentes, e prescrições *genotype-informed*, traduzindo-se em terapêuticas seguras e eficazes [51].

### 3.2. O papel da Farmacogenômica

Em 2002, a WHO estimou que 50% dos medicamentos são prescritos, dispensados e vendidos inapropriadamente. A mesma organização, indica ainda que, 50% dos fármacos são tomados de forma incorreta pelo doente. Uma outra análise realizada, demonstrou que um total 95 medicamentos foram retirados do mercado entre 1950 e 2013 por morte como razão primária [60].

Atualmente reconhece-se o seguinte Top 9 de razões para retirada do mercado de medicamentos: hepatotoxicidade (27.0%), toxicidade cardiovascular (17.4%), toxicidade hematológica (10.4%), reações cutâneas (7.0%), carcinogenicidade (6.3%), neurotoxicidade (6.3%), nefrotoxicidade (5.6%), alergia (3.5%) e abuso de drogas (3.5%) [62, 63].

A tabela I evidencia alguns exemplos de medicamentos que foram retirados do mercado, após ocorrência de reações adversas. A mesma associa o medicamento excluído, com a patologia, evento e gene considerado.

Tabela 1. Exemplos de medicamentos retirados do mercado devido à ocorrência de toxicidade, com respectiva indicação terapêutica, reação adversa identificada e gene relacionado. Traduzido de [62]

<b>Medicamento retirado</b>	<b>Indicação terapêutica</b>	<b>Reação adversa</b>	<b>Gene relacionado</b>
<i>Alosetron</i>	Síndrome do intestino	Colite isquêmica	<i>SLC6A4</i>
<i>Astemizol</i>	Alergia	Prolongamento QT	<i>CYP2J2; CYP3A4; hERG</i>
<i>Cerivastatina</i>	Hiperlipidemia	Rabdomiólise	<i>CYP2C8; SLCO1B1</i>
<i>Cisapride</i>	Refluxo gastroduodenal	Prolongamento QT	<i>CYP3A4; hERG; KCNQ1</i>
<i>Fenfluramina</i>	Obesidade	Hipertensão pulmonar	<i>CYP2D6; BMPR2; 5-HT2B</i>
<i>Dexfenfluramina</i>	Obesidade	Hipertensão pulmonar	<i>CYP2D6; BMPR2; 5-HT2B</i>
<i>Rofecoxib</i>	Dor	Toxicidade cardiovascular	<i>UGT2B7; UGT2B15; PTGS1; CRP; PTG1R</i>
<i>Sertindole</i>	Esquizofrenia	Prolongamento QT	<i>CYP2D6; hERG</i>
<i>Terodiline</i>	Incontinência urinária	Prolongamento QT	<i>CYP2D6; hERG</i>
<i>Sibutramina</i>	Obesidade	Toxicidade cardiovascular	<i>CYP2B6; CYP3A4; KCNQ1; GNβ3</i>

A aplicação da farmacogenômica no desenvolvimento de medicamentos tem por objetivo maximizar a segurança e eficácia, através da redução da incidência de efeitos adversos, tempo e custos de desenvolvimento, bem como identificação de doentes que respondam efetivamente à terapêutica [74].

Diversos relatórios referem ainda a importância da farmacogenômica na reintrodução de medicamentos efetivos que foram excluídos do mercado [68], uma vez que ao permitir a obtenção do perfil genético de subgrupos de risco, conduz à administração do medicamento apenas aquelas que irão efetivamente beneficiar do mesmo [40].

Alguns exemplos do papel da farmacogenômica enquanto potenciadora de *outcomes* e prevenção da toxicidade [40] incluem os conjuntos abacavir-*HLA-B\*5701* e ivacaftor-*CFTR*.

Abacavir é um inibidor do nucleósido da transcriptase reversa que é utilizado no tratamento em doentes com HIV. *HLA-B\*5701* corresponde a uma variação na sequência da proteína responsável pela metabolização deste fármaco [66, 68]. A associação entre o desenvolvimento de hipersensibilidade fatal em doentes com esta variação e medicados com Abacavir, levou à realização de um ensaio clínico (PREDICT-1), em que os doentes foram divididos em dois grupos: *screening* para presença de *HLA-B\*5701* prior ao tratamento com abacavir vs ausência de *screening*. Efetivamente, hipersensibilidade foi verificada em 2.7% de indivíduos no grupo com ausência de *screening*, realçando a importância da farmacogenómica na prevenção de eventos adversos e adotando a prática de *screening* genético para este medicamento [66, 75].

No caso da utilização de Ivacaftor, a presença de uma mutação específica no gene *CFTR* codifica para um aumento da funcionalidade da proteína codificada, resultando numa resposta mais satisfatória em doentes com fibrose cística sujeitos a esta terapêutica [66].

Particularmente na área do cancro, a introdução da farmacogenómica é mais evidente [57, 58]. Aqui, de entre os diversos motivos, é possível destacar os seguintes: elevados índices terapêuticos que condicionam a ocorrência de eventos adversos graves ou ainda de risco de vida, tornando necessária a identificação prévia de doentes com maior risco; sendo uma doença genética, o estudo e compreensão quer da biologia do tumor, quer da do doente são necessários para melhores resultados terapêuticos; por último, a existência de diversas *pipelines* e um amplo mercado consumidor [51, 66].

A tabela 2 resume alguns dos medicamentos aprovados pela FDA com indicação para serem utilizados em indivíduos com genótipos particulares.

Tabela 2. Exemplos de medicamentos aprovados pela FDA, com indicação de gene e genótipos específicos relacionado com a doença. Traduzido de [66].

<b>Medicamento</b>	<b>Indicação terapêutica</b>	<b>Gene</b>
<i>Cetuximab</i>	Cancro colorectal metastizado <i>EGFR</i> <sup>+</sup> / <i>KRAS</i> <sup>-</sup>	<i>EGFR</i> ; <i>KRAS</i>
<i>Crizotinib</i>	<i>ALK</i> <sup>+</sup> em cancro do pulmão de não pequenas células	<i>ALK</i>
<i>Denileukin</i>	Linfoma de células T CD25 <sup>+</sup> (componente CD25 do IL2-R)	<i>IL2R</i>
	<i>HER2</i> <sup>-</sup> em cancro da mama metastizado	<i>ERBB2</i>
<i>Ivacaftor</i>	Fibrose cística com mutação G551D em <i>CFTR</i>	<i>CFTR</i>
<i>Lapatinib</i>	<i>HER2</i> <sup>+</sup> em cancro da mama metastizado	<i>ERBB2</i>
<i>Maraviroc</i>	Infeção de HIV CCR5-trópica	<i>CCR5</i>
<i>Panitumumab</i>	Cancro colorectal metastizado <i>KRAS</i> negativo	<i>KRAS</i>
<i>Pertuzumab</i>	<i>HER2</i> <sup>+</sup> em cancro da mama metastizado	<i>ERBB2</i>
<i>Trastuzumab</i>	Sobreexpressão de <i>HER2</i> <sup>+</sup> em cancro da mama	<i>ERBB2</i>
<i>Vmurafenib</i>	Melanona metastizado com mutação <i>BRAFV600E</i>	<i>BRAF</i>

Em suma, a farmacogenómica constitui uma nova tecnologia promissora no desenvolvimento e otimização de fármacos com conseqüente melhoria das condições globais de saúde publicas [38].

### 3.3. Identificação de marcadores farmacogenómicos

Por definição, um biomarcador genómico é “uma característica de DNA ou RNA mensurável, que é um indicador de processos biológicos normais, processos patogênicos e ou resposta a intervenções terapêuticas ou outras” [40]. Assim, variações genéticas que estejam associadas a fenótipos de resposta a medicamentos são consideradas marcadores farmacogenómicos. A identificação e estudo destes marcadores é importante na medida que permite a associação do doente a uma das três classes típicas de fenótipos de resposta: indivíduos que respondem efetivamente à terapêutica, indivíduos que não respondem de todo, e por último, indivíduos aos quais atribui um risco de toxicidade [76].

Atualmente os marcadores farmacogenómicos podem ser identificados com recurso a uma das seguintes técnicas: estudo de genes candidatos, *Genome-wide association studies* (GWAS) e *Next-generation sequencing* [37, 40].

O estudo de genes candidatos é uma técnica que resulta dos avanços da farmacologia, tendo sido responsável pela identificação da maior parte dos genes associados à dinâmica de cancro [57]. Trata-se de uma técnica bastante eficaz em situações em que pretendemos identificar genes previamente relacionados com o metabolismo, transporte ou que cujo a proteína atue como alvo do fármaco [56].

O estudo dos genes candidatos consiste na genotipagem ou sequenciamento das regiões variáveis de genes que se sabem estarem envolvidos no metabolismo e transporte de fármacos [57, 77]. De seguida, são feitos estudos de associação genética que permitem relacionar os marcadores farmacogenéticos encontrados com os fenótipos de resposta observados [56]. A principal desvantagem desta técnica prende-se com o facto de ser aplicável apenas em genes conhecidos, deixando de fora genes que ainda não se sabe estarem relacionados com a dinâmica do fármaco [38, 40]. Alguns exemplos de marcadores farmacogenómicos identificados segundo esta abordagem incluem o *CYP2C19* para o uso de Clopidogrel (farmacocinética do fármaco), *CYP2C9* e *VKORC1* no uso da Varfarina (farmacocinética e farmacodinâmica do fármaco, respetivamente) e o *ADRB1* no uso de Buncindol (farmacodinâmica do fármaco) [38].

*Genome-wide association studies* (GWAS) corresponde a uma técnica que consiste na pesquisa de todos os SNP (*Single Nucleotide Polymorphisms*) encontrados no genoma humano e associação destes com os fenótipos de resposta encontrados [56, 76, 77]. Esta abordagem, contrariamente à anterior, permite identificar variantes em genes que não se sabe à priori estarem envolvidos no metabolismo do fármaco, uma vez que considera a totalidade de genes e sequências não codificantes do genoma humano [40]. Dessa forma atribui igual probabilidade ao diferente material genético de influenciar a resposta ao medicamento [57]. Além disso, o *Genome-wide association studies* permite a confirmação do papel dos genes candidatos nos fenótipos observados [56, 77]. A principal desvantagem do GWAS consiste na impossibilidade de identificar variantes que se traduzem em efeitos menos significantes.

A figura 4 representa de forma esquemática as diferentes estratégias de identificação de marcadores.

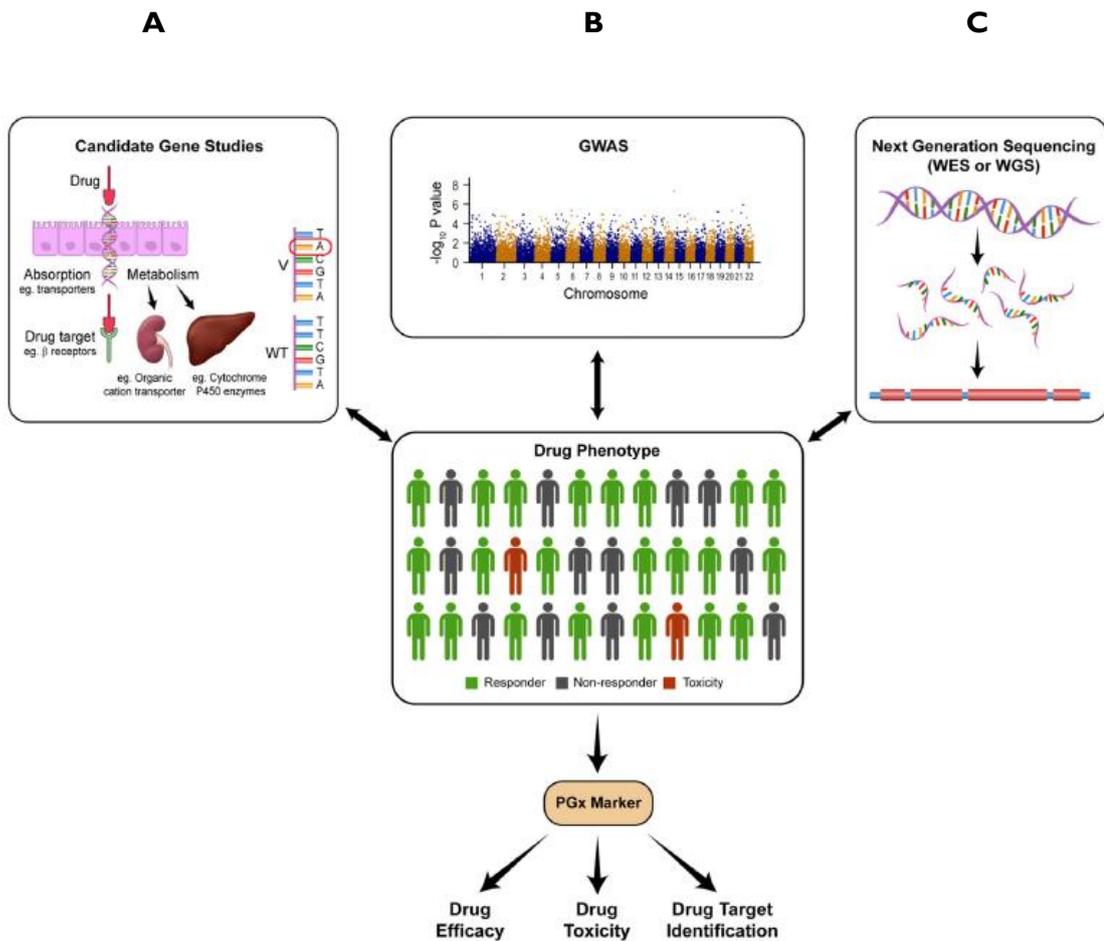


Figura 4. Estratégias de identificação de marcadores farmacogenómicos. A) Estudo de genes candidatos B) Genome-wide association studies C) Whole-exome and whole-genome sequencing. Reproduzido de [59].

O SNP rs4363657 no gene *SLCOB1B1* é um exemplo de um marcador farmacogenómico encontrado através de GWAS. O gene *SLCOB1B1* codifica uma enzima transportadora que é responsável pelo transporte ativo de Estatinas até aos hepatócitos, clearance do plasma e consequente metabolismo do fármaco. A presença deste SNP codifica para uma alteração que implica uma toxicidade ao fármaco, no caso desenvolvimento de uma miopatia [59].

*Next-generation sequencing*, também designado por *Whole-exome and whole-genome sequencing* é uma nova tecnologia que opera através do sequenciamento do genoma e do exoma para a identificação de alterações raras [40]. Trata-se uma ferramenta bastante sensível, pelo que o seu uso deve ser combinado com GWAS, por exemplo, de forma a avaliar associação com resposta a fármacos [76].

A título de exemplo, *Next-generation sequencing* foi responsável pela identificação de alterações codificantes raras identificadas nos genes *KCNE1* (gene do canal de cálcio) e *ACN9* (gene envolvido na metabolização de glucose) [59].

### 3.4. Polimorfismos em enzimas metabolizadoras de fármacos

A farmacologia dos medicamentos é influenciada essencialmente por proteínas metabolizadoras e de transporte [80, 81]. Proteínas metabolizadoras são responsáveis pelo processamento do medicamento no organismo humano. Por sua vez, proteínas de transporte correspondem a estruturas responsáveis pelo movimento de iões e moléculas através de membranas biológicas [51]. Em ambas as situações é possível relacionar com os conceitos de farmacodinâmica e farmacocinética do fármaco.

Polimorfismos correspondem a variações estáveis no DNA que ocorrem no mesmo *locus* em diferentes indivíduos. Polimorfismos num único nucleótido (SNPs) representam o principal tipo de alterações genéticas presentes no genoma humano [82] e correspondem a alterações de pares de bases únicas [80]. Estima-se que cerca de 97% da população humana, possui pelo menos uma alteração ao nível dos genes responsável por alterações na farmacodinâmica e farmacocinética dos medicamentos [51].

Frequentemente, polimorfismos nos genes codificadores de enzimas metabolizadoras ou envolvidas no transporte de fármacos, conduzem a alterações na expressão proteica com consequente impacto na funcionalidade das mesmas [42, 65, 83]. A determinação da funcionalidade do gene em função da presença do SNP, é determinada pela presença do mesmo em um (heterozigóticos), ou ambas (homozigóticos) as cópias do gene [80]. Assim as alterações definidas acima afetam a biodisponibilidade do medicamento levando ao desenvolvimento dos fenótipos de metabolizador lento e metabolizador extensivo [63, 80]. Indivíduos que possuam o fenótipo de metabolizador lento, tem na sua constituição polimorfismos que codificam para a expressão de proteínas não funcionais ou inativas. Indivíduos do tipo metabolizador extensivo carregam 2 cópias ativas do gene, e por isso são funcionais do ponto de vista enzimático [85].

Adicionalmente é possível distinguir ainda os fenótipos de metabolizador intermediário – indivíduos heterozigóticos para o alelo polimórfico, com consequente menor atividade enzimática, e metabolizador ultrarrápido – indivíduos com pelos menos 2 cópias ativas do gene resultando em fenótipos extremamente metabolizadores que em situações particulares podem causar toxicidade [63].

Atualmente as alterações genéticas mais evidenciadas pela farmacogenómica incluem polimorfismos num único nucleótido (SNP), repetições em tandem, deleção, inserção de nucleótidos, variações no número de cópias e translocações cromossómicas [57].

### 3.5 Casos específicos: P450 genes, TPMT, *SLCO1B1*

Enzimas do citocromo P450 assumem um papel de relevância na farmacocinética e farmacodinâmica da maior parte dos fármacos [85].

Medicamentos e outros xenobióticos são alterados no fígado de forma a facilitar a sua eliminação do corpo [86]. Este processo ocorre por ativação de proteínas CYP 450, face ao aumento do nível do fármaco no plasma, levando à alteração deste através de duas fases: modificação dos grupos funcionais, e posteriormente aumento do carácter solúvel do mesmo [82].

Enzimas pertencentes ao citocromo P450 são altamente polimórficas [51], sendo este fenómeno responsável por muitas situações de toxicidade a medicamentos, por aumento da concentração do mesmo no plasma, ou maior atividade ou reatividade do metabolito produzido [63]. Diversos estudos, fazem referência ao elevado grau polimórfico destas enzimas, sendo que os polimorfismos identificados afetam o metabolismo de 25% dos medicamentos utilizados [80].

Alguns casos mediáticos de polimorfismos em enzimas desta família e que levaram à ocorrência de reações adversas graves, incluem a prescrição de Codeína e Tramadol. Em 2006, a existência de polimorfismo no gene CYP2D6 levou à ocorrência do fenótipo metabolizador ultrarrápido em mulheres medicadas com Codeína (no caso, analgésico prescrito para controlo da dor pós-parto). O mesmo traduziu-se num aumento da demetilação da Codeína em Morfina, gerando elevada toxicidade, e com *outcome* fatal em recém-nascidos amamentados por estas mulheres [51, 63].

Da mesma forma, metabolizadores ultrarrápidos para o medicamento Tramadol, atingem níveis elevados de O-desmetiltramadol, experienciado efeitos adversos indesejáveis. A ocorrência de polimorfismo no gene CYP2D6 também é responsável por esta ocorrência.

A Tiopurina Metiltransferase (TPMT) é uma enzima citosólica altamente polimórfica cuja função esta relacionada com a metilação de fármacos imunossupressores ou tiopurinas citotóxicas [50, 57]. Alguns exemplos destes polimorfismos incluem o rs1800462 (G>C), rs1142345 (A>G) e rs1800460 (G>A), e resultam no desenvolvimento de três fenótipos:

indivíduos altamente metiladores, metiladores intermédios, e indivíduos deficientes para a metilação. A grande maioria dos polimorfismos presentes nesta enzima, levam a uma redução na atividade da TPMT e conseqüente aumento da concentração de fármaco no plasma, uma vez que a metilação de moléculas esta associada à inativação das mesmas [57, 82].

*SLCO1B1* é um gene que codifica para a proteína OATP1B1. Esta é responsável pelo transporte de diversos compostos celulares, incluindo as Estatinas. O que se verifica é que a ocorrência de alguns tipos de polimorfismos neste gene, codificam para uma forma não funcional da OATP1B1 resultando num baixo *uptake* de Estatinas. Esta situação condiciona a um aumento da concentração no plasma deste medicamento e aumento do risco para miopatias [51].

## IV CAPÍTULO – O NOVO PARADIGMA DA INVESTIGAÇÃO CLÍNICA

### 4.1. Farmacogenómica na investigação clínica

O potencial da farmacogenómica enquanto ferramenta útil na decisão sobre terapêuticas, tem vindo a ser cada vez mais reconhecido pela comunidade científica. Em 2004, Lesko e Woodcock referiram-se à PGx como uma ferramenta capaz de “identificação de biomarcadores de DNA ou perfis de expressão de RNA, que podem fornecer indicações sobre o estágio de uma doença, progressão, resposta a medicamentos ou requisitos de dose, e assim levar ao desenvolvimento de testes para prever *outcomes* clínicos”. Mais recentemente, em fevereiro de 2018, Abubakar e Bentley classificaram PGx como “a fração da genómica clínica, que eventualmente acabará por abranger todos os doentes em prática clínica”.

De entre os diferentes campos de aplicação da farmacogenómica, a investigação clínica assume-se como uma das áreas com impacto imediato [42, 72], permitindo a associação entre perfil genético e *outcome* face ao medicamento em estudo, levando à inclusão em ensaios clínicos, de doentes que irão efetivamente beneficiar da terapêutica [37, 74].

Em investigação clínica, a aplicação da farmacogenómica pode ocorrer em três principais categorias: farmacocinética, segurança e eficácia [32]. As mesmas contribuem para o *design* e otimização do ensaio clínico e podem apresentar-se sob a forma de seleção de dose, determinação de janela terapêutica, seleção de participantes, determinação de co-variáveis e extrapolação de dados [40]. Relativamente ao primeiro, os dados disponíveis sobre a resposta a diferentes doses e concentrações, bem como a relação com o gene relevante, permitem auxiliar na determinação da dose certa a aplicar. Em relação à janela de tratamento, a determinação do intervalo favorável, compreendido entre o nível não efetivo (limite inferior) e o nível tóxico (limite superior) permite definir qual a melhor situação. Sobre a seleção de participantes, a farmacogenómica permite incluir indivíduos que tenham um marcador preditivo de benefício terapêutico, excluindo doentes sem benefício evidente, ou com risco para desenvolvimento de eventos adversos [40].

No que diz respeito à toxicidade, PGx assume também um papel importante na medida que permite, excluir a hipótese de determinado evento adverso ser derivado ao tratamento em estudo [32, 87].

Farmacogenómica na investigação clínica pode ser aplicada sobre a forma de ensaios preventivos ou curativos. No caso dos primeiros, o objetivo passa por determinar de que forma uma molécula ou procedimento pode auxiliar na prevenção ou controlo de determinada patologia. Ensaios curativos, pretendem validar terapêuticas que permitam melhorar ou atribuir funcionalidade face à patologia apresentada [74].

#### 4.2. Aplicação nas diferentes fases

A aplicação da farmacogenómica mostra-se promissora, quando aplicada em fases iniciais do desenvolvimento clínico. De facto, a mesma traduz-se em melhores resultados e otimização de processos, constituindo a fase 2 o maior exemplo desta perspetiva [40].

Ensaios clínicos de fase 2, permitem verificar eficácia do fármaco numa amostra pequena. Dessa forma, o *screening* para biomarcadores genéticos nesta fase permite identificar alterações que possam estar relacionadas com *outcomes* terapêuticos ou toxicidade [32, 59]. Este facto resulta na inclusão efetiva de doentes que respondem, e exclusão de doentes com risco de eventos adversos. A longo prazo, esta abordagem permite a validação de eficácia numa amostra pequena, reduzindo custos e tempo, bem como a assegurar a positividade de resultados nas fases seguintes [59].

Ensaios clínicos de fase I também podem sofrer otimização por meio de farmacogenómica [83]. Aqui para além do listado acima, é possível realizar avaliações que permitam determinar a toxicidade em contexto de escalonamento de dose, interação entre diferentes medicamentos, conversão em metabolito ativo e em situações particulares a eficácia do medicamento [59, 83].

A identificação nesta fase de variações genéticas que poderão traduzir-se em alterações significativas, é importante para compreender de que forma as mesmas irão afetar a farmacocinética do medicamento, com conseqüente repercussão na sua performance. Alterações genéticas que tenham impacto negativo nos processos de Absorção, Distribuição, Metabolização e Excreção do fármaco, tendem a afetar a biodisponibilidade do mesmo. A farmacogenómica possibilita, por exemplo, adequar a dose do fármaco permitindo colmatar a não funcionalidade que advém da alteração genética [69]. Adicionalmente, a PGx permite a identificação de enzimas polimórficas que possam participar na formação de metabolitos tóxicos, e assim prevenir a administração de doses não consideradas seguras, em indivíduos com genótipo determinante de aumento da exposição a moléculas ativas ou tóxicas [64].

A aplicação da farmacogenómica na fase I permite também validar os resultados obtidos na fase pré-clínica [32], e ainda identificar participantes que possuam habilidade para metabolizar o medicamento [20]. A aplicação da PGx em ensaios clínicos de fase I e 2 traduz-se em resultados mais completos a nível de farmacocinética e num melhor controlo de variáveis extrínsecas como a idade, género, estado saudável [83].

Na fase 3, a aplicação da farmacogenómica é particularmente importante na identificação de novos marcadores genéticos e/ou validação dos marcadores anteriormente identificados [32]. Essencialmente a aplicação nesta fase pretende distinguir doentes que efetivamente respondem ao tratamento dos restantes, e ainda identificar subpopulações que apresentem maior incidência de eventos adversos [20, 87]. As restantes questões relacionadas com validação de eficácia, ou segurança são também verificáveis mediante aplicação de farmacogenómica na fase 3.

Na fase 4 do desenvolvimento clínico, também é possível verificar aplicação da PGx. Aqui a aplicação da farmacogenómica cria oportunidades de extensão da patente do medicamento em subpopulações, e ainda possibilidade de atualização do valor do medicamento mediante novos achados clínicos [32]. Nesta fase, PGx assume também um papel importante na validação de mutações raras relacionadas com a farmacocinética e farmacodinâmica do medicamento, bem como reações adversas [76].

Relativamente à aplicação da farmacogenómica nas diferentes fases é também importante o conceito de biobancos. Estes atuam como importantes arquivos de amostras de material genético, que poderão posteriormente ser utilizadas em análises farmacogenómica retrospectivas, em situações em que se verifiquem novas descobertas relativas à interação do fármaco [83].

### **4.3. Abordagem retrospectiva vs prospetiva**

A introdução da farmacogenómica nos ensaios clínicos pode ser feita essencialmente de duas formas: através do *screening* para marcadores farmacogenómicos na fase inicial do ensaio – ensaios prospetivos - ou como ferramenta retrospectiva de *sampling* de doentes de acordo com o fenótipo apresentado ao tratamento [74].

A abordagem retrospectiva, é utilizada quando é feita a identificação de um potencial marcador genético (através de fonte externa ao ensaio clínico) em situações de conclusão de

ensaio clínico ou em que o período de recrutamento terminou. Esta ferramenta permite determinar de que forma diferentes respostas terapêuticas podem ser explicadas por variações nos perfis genéticos [74]. Nestas situações, se disponível, é necessário recorrer às amostras recolhidas anteriormente, e teste para verificação de que forma efeitos terapêuticos variam em função do nível de marcador farmacogenómico [85]. Para a validação retrospectiva é necessário que estejam disponíveis amostras de uma percentagem ampla da população incluída no estudo, bem como a validação dos *findings* num segundo ensaio independente [59].

A avaliação da eficácia de Gefitinib em doentes com cancro de pulmão de não pequenas células constitui um exemplo mediático desta abordagem. Inicialmente o fármaco foi rejeitado por não se mostrar eficaz na população incluída. Uma análise retrospectiva, permitiu identificar que doentes com mutações no receptor do fator de crescimento epidérmico (aproximadamente 10% da população incluída), apresentaram benefício clínico (a nível de eficácia e redução de toxicidade), quando comparado com o tratamento *standard* [85].

Ainda que a aplicação da farmacogenómica possa ser feita de forma retrospectiva, a abordagem prospetiva permanece como sendo o *gold standard* em ensaios clínicos. Também aqui é possível distinguir múltiplas estratégias, com destaque para o *design* de enriquecimento, *design* de interação farmacogenética, *design* adaptativo e *design* baseado no marcador farmacogenómico [87].

### 4.3.1 Estratégias prospetivas

*Design* de Enriquecimento diz respeito a uma abordagem seletiva, na medida em que apenas é permitida a inclusão de doentes particulares que possuam um marcador preditivo de benefício clínico [88]. No caso este poderá ser uma mutação específica, tipo sanguíneo, ou até uma característica da doença [59]. Quando comparado com a inclusão não seletiva, e se suportado por uma forte evidência de dados, esta estratégia permite reduzir tempo e tamanho da amostra requerida, otimização de resultados, bem como evitar tratar doentes sem benefício clínico ou com benefício mínimo [59].

Contudo, a aplicação de enriquecimento no *design* do ensaio levanta algumas questões. A título de exemplo: “De que forma é possível garantir que a população que foi excluída do ensaio não teria benefício clínico com a terapêutica?” ou “Na eventualidade de

os resultados se mostrarem negativos, como é possível inferir se os mesmos se deveram ao marcador genético utilizado, ou à terapêutica administrada?”

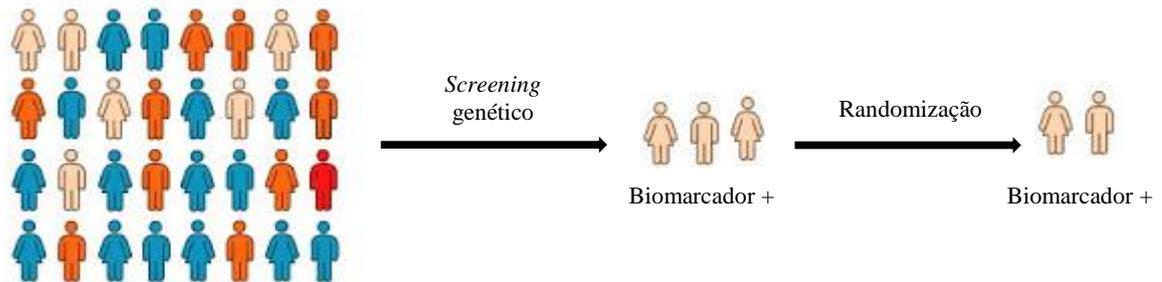


Figura 5. Ilustração gráfica da estratégia de Design de enriquecimento. A pool de participantes identificada é sujeita a um screening para identificação do biomarcador preditivo. Apenas indivíduos portadores do biomarcador serão efetivamente randomizados.

Design de interação farmacogenética é uma estratégia que pressupõe a inclusão indiferenciada de doentes. Posteriormente, a amostra é sujeita a um screening para identificação do marcador farmacogenético e esse *finding* utilizado como fator de estratificação. Assim, o *design* de interação permite potenciar o ensaio clínico, na medida que permite a avaliação simultânea de resposta face ao mesmo tratamento em dois grupos farmacogeneticamente diferentes [59].

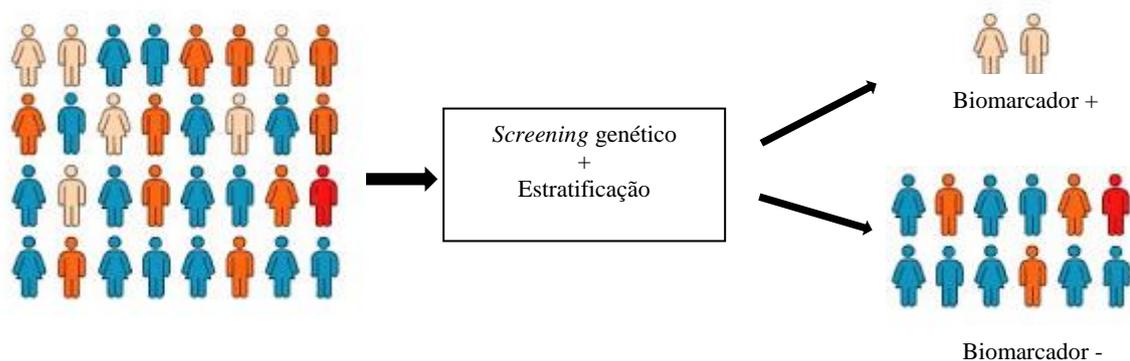


Figura 6. Ilustração gráfica da estratégia de Design farmacogenético interativo. A população incluída é estratificada mediante nível de biomarcador (positivo ou negativo).

*Design* baseado no marcador farmacogenómico é utilizado em situações em que dois ou mais marcadores farmacogenéticos estão disponíveis no mesmo indivíduo para atuarem enquanto alvo do tratamento. Aqui para o mesmo doente é feita uma aleatorização de ensaios, sendo que a escolha de tratamento é feita de acordo com o marcador farmacogenético, decisão do médico ou *standard of care* [59].

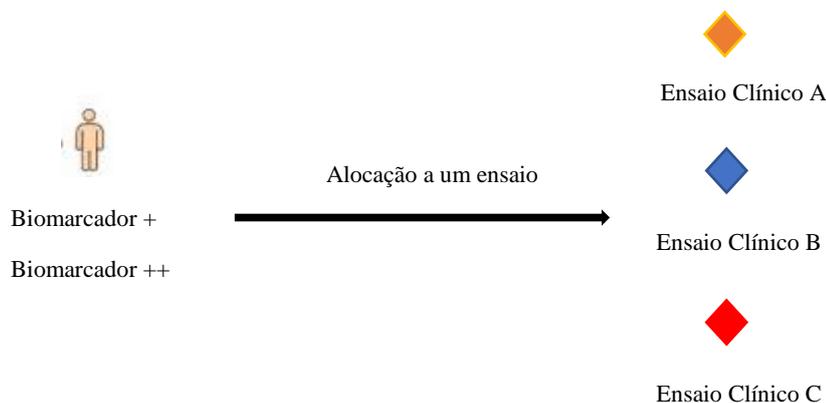


Figura 7. Ilustração gráfica da estratégia de *Design* baseado no marcador farmacogenómico. O doente portador de mais do que um biomarcador preditivo, é alocado em ensaio clínico em função do marcador farmacogenético, decisão médica ou *standard of care*.

*Design* adaptativo consiste na adaptação do ensaio clínico em função dos dados que se vão obtendo ao longo do curso do mesmo. Isto pode incluir alterações no grupo de tratamento, rácio de randomização e/ou *endpoints* [88]. Contudo, a vulnerabilidade desta estratégia levanta diversas questões relacionadas com a assertividade da prática do ponto de vista estatístico e ético [87].

As estratégias listadas acima, podem ser aplicadas de forma singular ou em conjunto. O ensaio clínico ALCHEMIST é um exemplo da aplicação de múltiplas estratégias prospetivas em simultâneo. No AICHEMIST, toda a população incluída foi submetida a um *screening* para as mutações ALK ou EGFR. Os doentes em que se verificou a presença do marcador farmacogenético foram randomizados para o braço de tratamento, enquanto nos restantes foi determinado o perfil genético e posterior *follow up* para estado de sobrevivência ou progressão de doença, com tratamento externo ao do protocolo [59].

#### 4.4. Inclusão de participantes

O papel da farmacogenómica na seleção de doentes a incluir em ensaio clínico, é talvez a aplicação mais evidente.

No desenho de um novo protocolo clínico, deve ser feita referência aos critérios que irão ser utilizados como fator de inclusão e exclusão de participantes do mesmo. Estes correspondem a uma série de requisitos pré-definidos pelo promotor e validados pelas autoridades, incluindo as comissões de ética, que irão determinar o tipo de doentes a participar no ensaio.

Uma correta aplicação da PGx permite determinar quais os doentes a incluir no estudo. Nesse sentido, em situações onde o mecanismo metabólico do medicamento é conhecido e havendo identificação de marcadores que possam conferir maior suscetibilidade à terapêutica experimental, é realizado um *screening* genético aos doentes pré-identificados. Apenas os doentes que demonstrem possuir um perfil genético compatível com o preditivo de benefício serão incluídos [15].

A utilização da PGx enquanto ferramenta de seleção é considerada por muitos como sendo apenas mais um critério de inclusão. Ainda assim, é possível identificar uma série de vantagens que daí advém. Entre outras estas incluem:

- Diminuição do tempo necessário para conclusão do ensaio clínico ou obtenção de *endpoints* – incluir apenas doentes que possuam indicador preditivo de benefício clínico permite realizar uma terapêutica direcionada, prevenindo o gasto com situações paralelas ou adicionais;
- Aumento da eficácia – a seleção de doentes cujo perfil genético identifique suscetibilidade para o tratamento, permite garantir resultados positivos e excluir da contabilização dados referentes a doentes que não respondem
- Necessidade de amostras menores – Ainda que seja necessário um maior número de *screenings* para identificação do genótipo pretendido, a população de doentes a incluir efetivamente em ensaio será menor, uma vez que, à partida, em todos os doentes incluídos irá verificar-se validação da terapêutica
- Dispensa de ensaios adicionais - Os resultados obtidos num ensaio cuja população foi selecionada tendo em conta o perfil genético, não carecem de ensaios adicionais para validação dos resultados.

- *Design ético* – na medida que salvaguarda a exposição à terapêutica experimental em doentes sem benefício clínico
- *Considerações relativas à segurança* – uma vez que não prevê a inclusão de doentes de risco identificado.

Assim, a farmacogenómica apresenta-se como uma ferramenta inovadora, que permite potenciar o sucesso do ensaio clínico [87].

Contudo, a inclusão de doentes baseada na determinação do genótipo levanta uma série de questões adicionais, maioritariamente relativas aos doentes excluídos. Estes, frequentemente ficam expostos a terapêuticas tradicionais, muitas vezes não eficazes e com efeitos secundários inesperados. Além disso, verifica-se uma falta de informação, no seu todo, relativa a estes doentes, com consequente atraso no diagnóstico e terapêutica [87, 89].

A farmacogenómica tende a selecionar apenas os indivíduos que possuam determinado marcador genético, levando à exclusão dos restantes. Dessa forma, a PGx poderá excluir potenciais beneficiários da terapêutica, baseada na associação preliminar destes com o fenótipo de *non responder*. Assim, e uma vez que os mesmos não são considerados para análise, a avaliação da eficácia do medicamento experimental em doentes isentos de biomarcador não é realizada, deixando em aberto a confirmação de benefício nesta população [15].

Seleção de doentes tendo por base perfis genéticos, pode também levar a proporções injustas na amostra de participantes [20]. No passado, situações como esta já anteriormente verificaram-se, com a privação da participação de mulheres e crianças em ensaios clínicos [90]. Adicionalmente, a população selecionada pode não representar a real população clínica para a patologia em questão [15].

Neste ponto é também importante a alusão ao conceito de penetrância. O grau variável de penetrância de determinado polimorfismo, pode levar à inclusão de falsos positivos ou exclusão de indivíduos polimórficos. Aqui é importante salientar a possibilidade de erros na estratificação, ou privação de realização de tratamento, devido à presença do marcador preditivo, mas com penetrância residual.

Por último, a utilização da farmacogenómica enquanto critério de inclusão, permite obter efetivamente uma grande quantidade de dados com teor informativo, mas numa população pequena. Assim existe a possibilidade da aprovação de medicamentos com efeitos

secundários não detetáveis, realçando a importância da farmacovigilância aquando da fase 4 [20].

#### 4.5. Ensaios clínicos adaptativos

O tradicional paradigma da investigação clínica, pressupõe que os diversos eventos contemplados no protocolo prosseguiam de forma linear e não sujeitos a alterações. Exceções ao mesmo, são feitas mediante a introdução de adendas ao protocolo, feitas sem conhecimento dos resultados interinos do ensaio. Alguns exemplos de adendas ao protocolo incluem a clarificação de critérios de elegibilidade, *endpoints*, modificações de dose, alterações no período de *Follow up*, etc. [23].

Em adição ao protocolo, também podem ser divulgadas *newsletters* com atualizações ou sugestões a pontos específicos do protocolo.

Atualmente, as indústrias farmacêuticas têm-se debruçado sobre a condução de ensaios clínicos com *designs* mais flexíveis, otimizando tempo e recursos gastos na condução dos mesmos. O objetivo passa por promover e otimizar *outcomes* terapêuticos, levando à introdução do conceito de ensaios clínicos adaptados [90].

Ensaio clínicos adaptativos constituem uma nova realidade da investigação clínica, e tem por base a adoção de um sistema mais flexível, permitindo que o *design* inicial do ensaio clínico em progressão possa ser adaptado em função dos resultados que vão sendo obtidos [32, 71]. De outra forma, ensaios clínicos adaptativos tendem a acompanhar em tempo real os resultados interinos, sofrendo adaptações de forma a conduzir a respostas finais satisfatórias [23].

As modificações acima referidas podem incluir diversos pontos do ensaio, com destaque para reconsideração sobre o tamanho da amostra, critérios de inclusão, estratificação de doentes, adição de braços de tratamento ou subgrupos de doentes, procedimentos de testes de laboratório, procedimentos de diagnóstico, e finalização precoce [32, 71, 88].

Esta abordagem verifica-se particularmente no campo da oncologia. Onde a utilização da farmacogenómica na seleção de terapia, dose, frequência e previsão de risco é cada vez mais evidenciada [58].

Os diferentes pontos do protocolo que podem ser alvo de modificação levaram à classificação de diversas categorias de adaptação [90]. As mesmas incluem: *Biomarker Adaptive Design* – onde as modificações ocorrem mediante resposta face à presença de determinado biomarcador, pressupondo um enriquecimento da *pool* de participantes; *Master Protocols* – protocolos desenhados com múltiplos braços de tratamento, e com possibilidade de adição de novos; *Outcome-Adaptive Randomization* – ajuste do rácio de randomização de forma a que a maior parte dos doentes possam beneficiar da terapêutica que se assume mais satisfatória, entre outras [88, 91].

Este tipo de *design* apresenta vantagens do ponto de vista ético e económico. O seu formato adaptativo, evita a exposição de doentes a terapias não satisfatórias, prevenindo a possibilidade de eventos adversos e promove a atribuição de doentes para o braço de tratamento que se mostra mais eficaz [84, 91]. Permite reduzir tempo e custos para aprovação de um novo ensaio, bem como a avaliação simultânea de mais do que agente terapêutico [88].

Ainda que se apresente como uma estratégia potencialmente promissora, a introdução por inteiro de ensaios clínicos adaptativos carece de algumas considerações. É importante garantir a validade e integridade dos resultados que são obtidos utilizando um *design* adaptativo [71, 90]. Assim é necessário ultrapassar as limitações a nível de eficácia estatística, particularmente relevante em situações em que o rácio de randomização é ajustado, verificando-se número desigual de doentes nos braços de tratamento e minimização de enviesamento [23].

Particularmente importante é também a compreensão de que a flexibilidade permitida, deve acontecer mediante decisões pré-discutidas e avaliadas [91]. É mandatória a ponderação sobre determinados fatores, o registo de dados em *Electronic Data Capture* (EDC), bem como a implementação de comités de revisão de dados [71].

#### **4.6. O novo paradigma da investigação clínica**

O tradicional processo de descoberta e desenvolvimento de medicamentos rege-se segundo um paradigma, frequentemente representado como um processo linear. A primeira etapa – descoberta e investigação básica – tem por objetivo essencialmente a avaliação e seleção da molécula experimental com atividade biológica desejável. O *Critical Path*, corresponde ao atual paradigma de desenvolvimento de medicamentos, tendo início com a

entrada da molécula anteriormente selecionada no processo de desenvolvimento [15]. Este tem por objetivo primário verificar a eficácia, segurança e industrialização do produto experimental [15, 72].

A figura 8 pretende ilustrar o atual paradigma da descoberta e desenvolvimento de medicamentos, evidenciando a ocorrência do *Critical Path*.

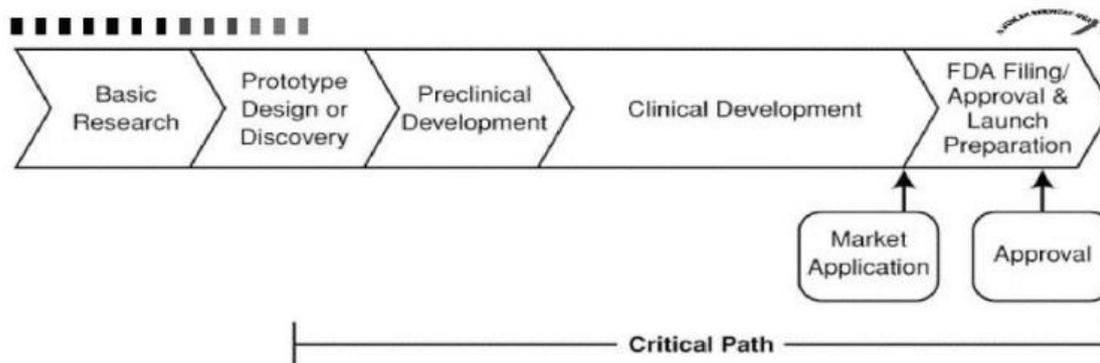


Figura 8. Overview do processo de pesquisa e desenvolvimento de medicamentos, com identificação da fração correspondente ao *Critical Path*. Reproduzido de [15].

Tratando de uma abordagem tradicional, o *Critical Path* tem sido alvo de diversas críticas, bem como associação ao insucesso no desenvolvimento de diversos medicamentos. Nos últimos anos, temos assistido a um aumento do tempo e custo deste processo, traduzindo-se na introdução de um menor número de moléculas no mercado. De facto, para cada 100 000 screening de compostos, apenas 100 avançam para ensaios clínicos, sendo que destes apenas 1 em cada 10 medicamentos alcança autorização para introdução no mercado [15].

A grande maioria dos medicamentos em avaliação clínica, falha sobretudo na fase 3 dos ensaios clínicos [81]. Lesko e Woodcock em 2004, referiram-se a 60% do insucesso relacionado com ausência de eficácia e 21% a questões de segurança. Nos últimos anos têm-se verificado um aumento na duração da fase 3. Esta corresponde à fase de maior inclusão de doentes, sendo conseqüentemente mais dispendiosa. Assim, torna-se urgente identificar ferramentas que permitam otimiza-la [81].

Os pontos acima referidos remetem para a necessidade de reformulação do atual processo de desenvolvimento de fármacos. De facto, as comunidades científica e farmacêutica têm assistido a uma atualização do corrente paradigma de desenvolvimento de medicamentos. Este tem vindo a ser substituído por um novo paradigma, onde a aplicação dos avanços científicos e tecnologias é feita com vista à otimização de todo o processo.

O novo paradigma, destaca a importância do *Quick-win, fast-fail* [72]. É importante identificar cedo qual o medicamento que irá falhar em fases tardias do desenvolvimento, de forma a economizar custos e recursos. Da mesma forma, também é importante identificar qual o medicamento preditivo de sucesso clínico [87]. Assim, o novo paradigma apresenta-se como uma abordagem com foco direcionado para as fases iniciais da investigação clínica [96]. Aqui é importante uma intensa atividade de pesquisa, validação, e compreensão dos mecanismos adjacentes ao medicamento experimental de forma a alcançar a prova de conceito da molécula (POC). Em suma o que se pretende é validar ao máximo as fases iniciais dos ensaios clínicos, de forma a garantir o sucesso das moléculas que avançam para ensaios de fase 3 [72].

A figura 9 pretende representar os dois modelos acima descritos. A mesma compara o modelo tradicional de desenvolvimento de medicamentos, com o modelo suportado pelos avanços tecnológicos, evidenciando a extensa validação e estabelecimento da prova de conceito neste último.

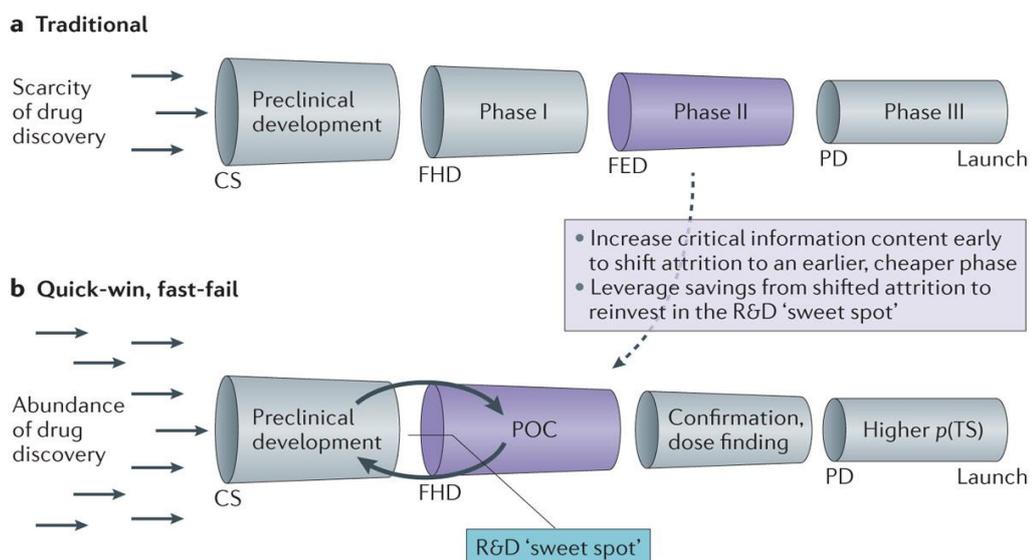


Figura 9. Representação esquemática do a) paradigma tradicional de investigação clínica – ocorrência sequencial das várias fases do desenvolvimento do medicamento, e b) novo paradigma de investigação clínica – foco nas fases iniciais do desenvolvimento clínico. CS – seleção do candidato; FED – primeira dose eficaz; FHD – primeira dose em humanos; PD – decisão sobre o produto. Reproduzido de [96].

O novo paradigma da investigação clínica prevê a otimização das células e modelos animais utilizados na fase pré-clínica, adoção de práticas de seleção de participantes em ensaios clínicos baseadas em identificação de marcadores farmacogenómicos, implementação de ferramentas computacionais ou de análise *in silico* para *design* de ensaios clínicos ou avaliação do potencial, e por último, intensificação da vigilância pós-marketing para identificação de eventos adversos [72].

Neste novo modelo, a farmacogenómica permite auxiliar na promoção do sucesso e produtividade, uma vez que permite identificar de forma mais rápida e eficiente o melhor produto, bem como aquele que não é eficaz [72]. A abordagem PGx assume um grau de heterogeneidade entre a população, enquanto o *Critical path* considera a homogeneidade de doentes [15]. Assim, a aplicação da farmacogenómica em contexto de ensaios clínicos, sugere a alteração do objetivo primário de cada uma das fases: essencialmente a fase 1 corresponderia ao período de estabelecimento da prova de conceito (POC), a fase 2 ao período de segmentação da população de doentes em *responders*, *não responders* e *adverse responders* e finalmente a fase 3 ao refinar de resultados, testando o medicamento apenas em *responders* [2].

Em termos reais, o novo modelo de investigação clínica traduz-se numa melhoria das condições de acesso e saúde. Neste contexto, é possível identificar a introdução de novas terapêuticas no mercado num espaço de tempo mais reduzido, permitindo o acesso atempado por parte dos doentes. Adicionalmente, o novo modelo permite o estabelecimento de terapêuticas mais direcionadas e efetivas. Neste ponto, a aplicação de técnicas modernas de diagnóstico, aliado ao *screening* para biomarcadores, permite antever o benefício clínico em diferentes doentes, bem como a resposta adversa, reduzindo gastos e tempo. Finalmente, a validação precoce e estabelecimento da prova de conceito da molécula terapêutica em fases iniciais do seu desenvolvimento, permite reduzir a incidência de reações adversas (ADRs) no período pós-marketing, uma vez que assegura a segurança da molécula.

A necessidade de substituição do atual modelo de desenvolvimento clínico é cada vez mais evidente. Sendo necessária à introdução de novas abordagens tecnológicas, aplicação de conhecimento proveniente das várias ferramentas “ómicas” - com destaque para a genómica, adoção de estratégias inovadoras, como os ensaios clínicos com *designs* adaptativos, com generalizada modernização do processo de desenvolvimento de medicamentos, biológicos e dispositivos [72]. Neste contexto, é também importante avaliar de que forma este modelo poderá ser introduzido, e a que preço. O próximo capítulo pretende constituir uma análise

das principais limitações de introdução da farmacogenómica no mercado de medicamentos. Considerações sobre preço, benefício e impacto serão contempladas.

## V CAPÍTULO – MARKET ACCESS

### 5.1. Impactos farmacoeconómicos da aplicação da farmacogenómica

A redução de custos no processo de desenvolvimento clínico, ou a minimização do impacto económico causado pela ocorrência de eventos adversos, frequentemente são vantagens apontadas na introdução desta ferramenta tecnológica [78]. A farmacogenómica assume assim um papel importante na criação de um sistema de saúde eficiente, e no direcionamento de terapêuticas [79].

À semelhança da utilidade clínica, a relação custo-efetividade da aplicação da PGx também deve ser verificada [79]. Atualmente, muitos estudos referem-se à viabilidade económica desta aplicação, demonstrando que a mesma varia em função do custo da avaliação, área terapêutica, custo do tratamento, benefício do tratamento com e sem avaliação, e prevalência de marcador farmacogenómico [73]. Nas fases I e II, as empresas farmacêuticas avaliam não só o benefício clínico, mas também se esses benefícios podem ser alcançados por um preço que justifique e/ou suporte a continuação do processo de desenvolvimento [35].

Na determinação da viabilidade económica da PGx, é importante definir primeiramente as perspetivas do fornecedor ou fabricante - empresas farmacêuticas, e do pagador – frequentemente organizações governamentais e privadas que gerem os orçamentos alocados aos sistemas de saúde [39]. Atendendo ao elevado custo no desenvolvimento é importante encontrar uma relação economicamente balanceada entre as diferentes partes interessadas (farmacêuticas, clínicos e doentes). Esta abordagem é importante na medida em que permite identificar objetivos diferentes, que posteriormente poderão influenciar no desenvolvimento do medicamento [43].

Diferentes tipos de avaliação económica permitem prever o valor de *screenings* farmacológicos [46, 79]:

- Análise de Custo-Minimização (CMA) – Compara o custo de duas ou mais estratégias de tratamento, de forma a estabelecer qual a que apresenta menor custo;
- Análise de Custo-Efetividade (CEA) – Considera os benefícios na saúde, após determinada intervenção clínica (por exemplo o número de eventos adversos evitados);

- Análise de Custo-Utilidade (CUA) - Compara os custos de diferentes procedimentos com os seus resultados medidos em unidades “baseadas em utilidade” – Qualidade ajustada aos anos de vida (QALYs);
- Análise de Custo-benefício (CBA) - Traduz os benefícios em valores monetários e compara-os com os custos.

Fármacos desenvolvidos por meio de aplicação de PGx tendem a apresentar um custo superior, devido à necessidade de ferramentas tecnológicas sofisticadas para a sua obtenção [33, 85]. Estudos fármacoeconómicos que objetivem a viabilidade económica, bem como o acesso ao mercado desta abordagem, são necessários, e devem ser conduzidos por comparação do tratamento *standard*, com o tratamento guiado por farmacogenómica [73]. A constatação de que o tratamento guiado por farmacogenómica assume-se efetivo a um preço aceitável, ou a um valor “*low cost*”, providencia um argumento forte para implementação da farmacogenómica em prática clínica [73].

## 5.2. Impacto da PGx nos custos de desenvolvimento de medicamentos

Estima-se que atualmente o custo associado a todo o processo de desenvolvimento de medicamentos seja superior 800 milhões de dólares [22, 31]. Quando comparado com os 140\$ milhões apresentados na década de 70, as principais razões apontadas para este aumento, incluem a necessidade de ensaios clínicos mais complexos e robustos, introdução de terapêuticas para doenças crónicas e degenerativas e a utilização de ferramentas mais sofisticadas [31]. Associado ao aumento do custo, o processo de desenvolvimento tem de se tornado excessivamente extenso e ineficiente, com a introdução de um menor número de terapêuticas no mercado [49].

A farmacogenómica assume-se como uma ferramenta com potencial para gerar benefícios a curto e longo prazo. Contudo, em contexto de considerações económicas, é importante evidenciar o balanço entre a pesquisa e desenvolvimento do medicamento utilizando PGx e o impacto nos sistemas de saúde, do ponto de vista dos intervenientes diretos – doentes, pagadores e fornecedores. Desta avaliação, resulta a conclusão acerca da relação benefício-custo da aplicação da farmacogenómica.

Do ponto de vista do doente, a aplicação da farmacogenómica, traduz-se num aumento significativo do preço dos medicamentos, bem como na necessidade de realização

de testes farmacogenómicos, também estes dispendiosos. Contudo, na situação particular destes intervenientes, em termos de custos, a PGx antevê um maior ganho do que prejuízo. Neste ponto, as vantagens prendem-se com a redução do risco para desenvolvimento de reações adversas, prevenção da exposição a terapias não efetivas, aumento da *compliance*, e melhoria geral dos resultados terapêuticos prevenindo recaídas [49].

O impacto económico previsto na perspetiva do pagador diz respeito também ao aumento do custo de medicamentos. Neste contexto, caberá às organizações e sistemas de saúde públicos, suportar os custos que advém da introdução de medicamentos farmacogenómicos no mercado, bem como dos testes genéticos associados. Neste ponto é importante evidenciar que os custos mencionados deverão contemplar os testes de falsos negativos e falsos positivos, bem como a formação necessária de profissionais para a interpretação dos resultados. Contudo, a aplicação de farmacogenómica identifica situações que poderão ser classificadas como tendo um impacto positivo. Neste ponto, destaque para a prevenção do gasto associado ao tratamento de doentes em que a terapêutica não se verifica efetiva, ou que seja desencadeadora de reações adversas [49].

Finalmente, na perspetiva do fornecedor, o impacto reflete-se essencialmente no aumento do custo associado ao processo de desenvolvimento. Aqui, a necessidade de aplicação de tecnologias sofisticadas, validação de biomarcadores e envolvimento de questões regulamentares, implicam um acréscimo de custos, bem como desvio do atual modelo de negócios [49]. Em investigação clínica, a aplicação de PGx conduz à realização de ensaios clínicos mais curtos e concisos. Aqui pressupõe-se a seleção de doentes a incluir na amostra, com consequente atribuição de terapias direcionadas [47]. Considerando, atualmente, uma média de 6 a 7 anos para conclusão da fase clínica, a introdução de PGx estima uma poupança total de 20%, para cada 1 a 2 anos eliminados em todo o processo [106]. Na indústria farmacêutica, a aplicação da PGx traduz-se em programas de desenvolvimento mais direcionados, menor atrito no desenvolvimento e aprovação de novas moléculas de forma mais rápida [49].

A Tabela 3, pretende resumir os impactes económicos acima descritos, verificados mediante aplicação da farmacogenómica, na perspetiva do doente, pagador e fornecedor.

Tabela 3. Resumo de potenciais impactos económicos da aplicação de farmacogenómica no processo de desenvolvimento de medicamentos, na perspectiva do doente, pagador e fornecedor. Traduzido de [49].

	<b>Aumento de custos</b>	<b>Diminuição de custos</b>
<b>Doente</b>	Custo superior de medicamentos	Redução da predisposição para eventos adversos
	Custo de testes farmacogenómicos	Prevenção sobre medicação não efetiva Aumento da <i>compliance</i> Aumento de <i>outcomes</i> terapêuticos
<b>Pagador</b>	Custo superior de medicamentos	Diminuição do recurso aos serviços de saúde
	Custo de testes farmacogenómicos (incluindo o custo do teste de falsos negativos e falsos positivos)	Aumento da taxa de resposta a terapêuticas
	Aumento do período de patente do medicamento	Melhoria na aplicação das GCP
	Aumento da população de doentes a medicar	Prevenção sobre a prescrição de terapêuticas não consideradas seguras Prevenção sobre a medicação de doentes sem benefício clínico
<b>Fornecedor</b>	Formação na interpretação e aplicação de resultados farmacogenómicos	
	Aumento do custo de desenvolvimento (desenvolvimento e validação de biomarcadores)	Melhoria das decisões de saúde e redução de atrito
	Envolvimento de entidades regulamentares (processo mais rigoroso de aprovação de testes para diagnóstico)	Programas de pesquisa e desenvolvimento mais objetivos
	Perda do modelo de negócio Blockbuster	Redução no tempo para aprovação de novas terapias
	Diferenças culturais entre indústrias de medicamentos e diagnóstico	Aumento da confiança em programas de vigilância pós-marketing Aumento da população de doentes a medicar

Do ponto de vista económico, a introdução da farmacogenómica antevê ganhos no que diz respeito a custos e tempo no processo de desenvolvimento de medicamentos [39]. A identificação e eliminação de moléculas terapêuticas que se mostrem *faillures* em fases iniciais da investigação clínica, vai de encontro com o novo paradigma do desenvolvimento clínico, evidenciando a importância do “*Quick-win, fast-fail*” [22]. Neste campo a eliminação de candidatos faz-se não só devido a questões relacionadas com segurança, e eficácia, mas também farmacoeconomia, mercado expectável e dificuldades de produção [43].

Para além dos benefícios mencionados, a redução no tempo para desenvolvimento de fármacos, confere duas vantagens adicionais: avanço na introdução no mercado sobre potenciais medicamentos competitivos e aumento do período de comercialização antes da patente expirar, potenciando assim o retorno económico esperado [49].

A figura 10 pretende representar as considerações acima tecidas, evidenciando de forma gráfica as diferenças entre um modelo farmacoeconómico assente na aplicação da PGx e o modelo tradicional. A análise da mesma permite verificar que o desenvolvimento de um medicamento com recurso à PGx tende a ter um gasto inferior na fase de investigação clínica, aprovação mais rápida pelas autoridades regulamentares, e um intervalo mais largo de pico de venda antes da entrada de genéricos, quando comparado com o ciclo de vida de um medicamento tradicional.

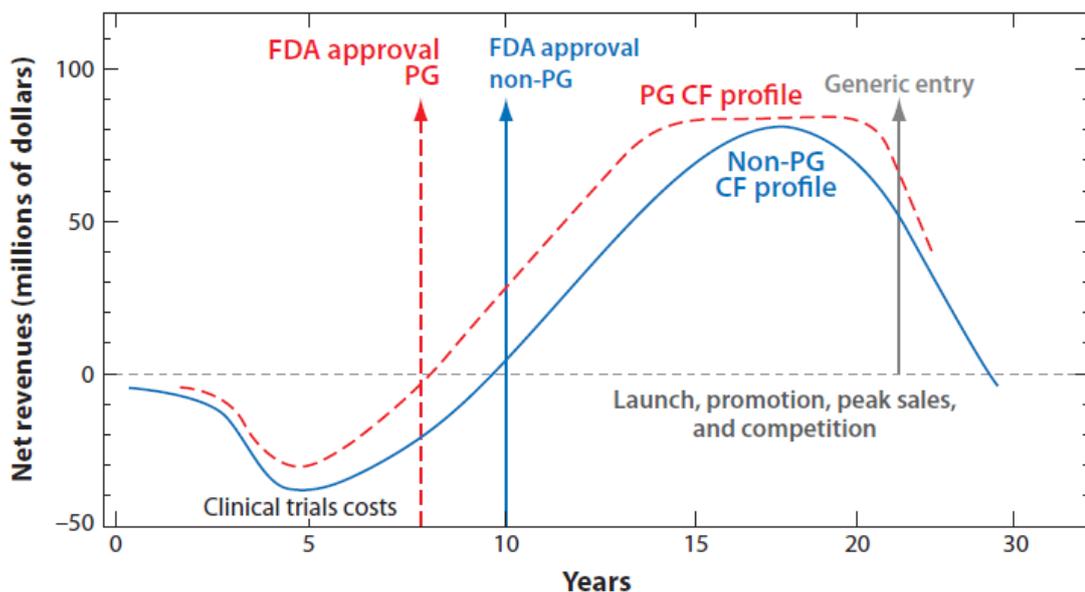


Figura 10. Representação gráfica de um modelo económico do impacto da farmacogenómica, no ciclo de vida de um medicamento versus standard of care. Reproduzido de [49].

Contudo, nem todas as áreas irão beneficiar de igual forma do tratamento guiado por PGx [79]. Prevê-se, por exemplo, que em algumas situações não seja possível a identificação de biomarcadores (devido a ausência dos mesmos), ou que as estratégias baseadas na aplicação destes não confirmam vantagem sobre as práticas tradicionais [15]. Adicionalmente, o preço para determinado medicamento, poderá não justificar a sua comercialização. De

facto, estima-se que apenas 1 em cada 10 medicamentos que cheguem ao mercado sejam considerados sucesso comercial.

### 5.3. Comercialização de medicamentos farmacogenómicos

O termo “*Market Access*” refere-se ao processo através do qual as empresas tecnológicas disponibilizam os seus produtos para utilização dos consumidores, tendo por base a implementação de um sistema de retorno económico por meio de vendas [73].

Medicamentos *Blockbusters* são aqueles cujo o pico de venda anual é superior a 1 bilião de dólares. Tratam-se de fármacos para patologias de elevada incidência e largo espectro populacional [15]. *Blockbuster business* é o nome atribuído ao modelo de negócio atualmente eleito pelas indústrias farmacêuticas. Este pressupõe o foco nos considerados medicamentos *Blockbuster*, assegurando os objetivos de faturação das mesmas, bem como a permanência enquanto líderes de mercado.

A farmacogenómica assume-se como uma abordagem que contraria o modelo de negócio *Blockbuster*, em que a máxima preconizada é a de que *one fits all* [15]. De facto, o novo paradigma de desenvolvimento de medicamentos pressupõe uma terapêutica mais direcionada e com menor target populacional – inclusão apenas dos *responders* [85]. Assim, a PGx conduz para a implementação de um novo modelo de negócio, com a aposta no desenvolvimento de pequenos mercados para cada medicamento – *Niche Busters* [15].

A criação dos chamados *Niche Busters* pressupõe um impacto no nível de faturação, com conseqüente menor retorno financeiro [73]. Inevitavelmente, esta situação refletir-se-á no aumento do custo destes medicamentos [39, 85], levantando uma série de outras questões: Até que ponto o doente estará disponível a pagar por uma terapia tão cara? De que forma os sistemas de saúde poderão cobrir este tipo de situações? Existe forma de a indústria contornar este aumento? Aliado a isto, o mercado para alguns destes medicamentos poderá ser muito pequeno e não justificar a investigação clínica [22, 49]. Assim mostra-se vital uma reformulação por parte das indústrias farmacêuticas das estratégias de desenvolvimento de medicamentos, bem como das autoridades regulamentares sobre potenciais incentivos [85].

Alguns defensores apontam que uma alternativa seria, começar por desenvolver testes farmacogenómicos para medicamentos já no mercado. Esta abordagem eliminaria o

custo associado ao desenvolvimento de um novo medicamento, potenciará o medicamento já existente, tornando-o efetivo em populações específicas, e em última análise, conferirá um benefício adicional à empresa farmacêutica, na medida que permitiria patentear o medicamento já existente pela sua aplicação mais específica [73].

A figura 11 pretende representar as considerações acima tecidas, evidenciando de forma gráfica o posicionamento dos medicamentos farmacogenómicos relativamente aos considerados Blockbusters e órfãos, em termos de custo e tamanho da população alvo. Por observação da mesma, é possível concluir que o perfil de medicamentos farmacogenómicos assemelha-se ao dos medicamentos órfãos, distanciando-se em larga escala dos medicamentos *Blockbusters*. Medicamentos *Blockbusters* tendem a apresentar um valor por doente inferior ao dos medicamentos farmacogenómicos, e um número maior de população alvo.

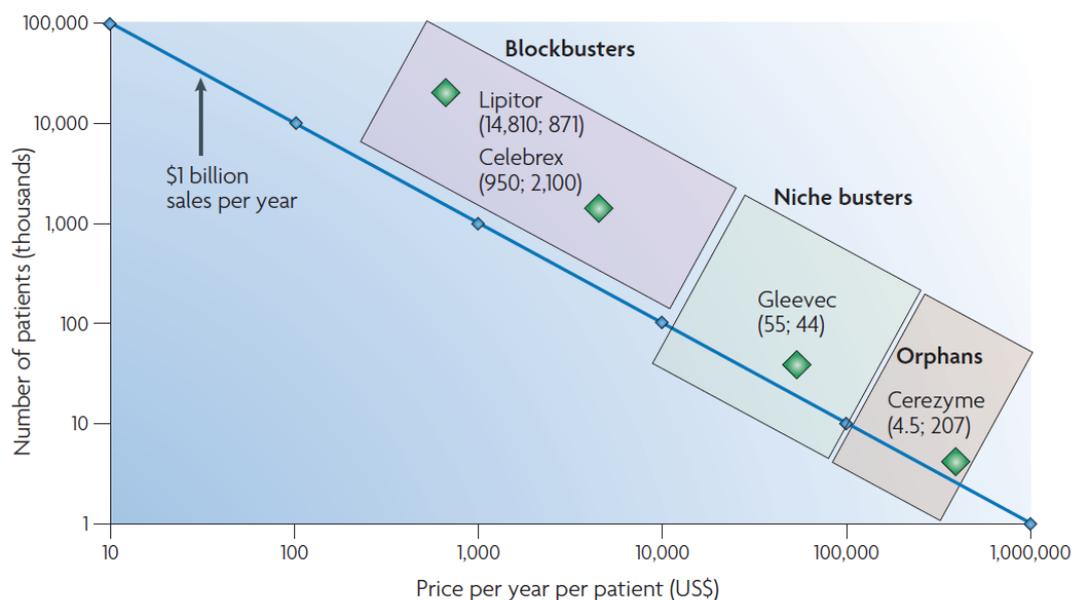


Figura 11. Comparação gráfica da utilização de medicamentos *Blockbuster*, *Niche busters* e *Órfãos* em função do preço por doente e tamanho do mercado alvo.

Uma solução encontrada pelas autoridades regulamentares (EMA, FDA e PMDA), para o incentivo na aplicação desta abordagem, foi a adoção da lei para medicamentos órfãos [4]. Esta confere vantagens particulares para as farmacêuticas que se dediquem a este tipo de desenvolvimento, como incentivos financeiros e extensão de períodos de patentes [4].

Medicamentos órfãos são fármacos desenvolvidos para o diagnóstico, tratamento ou prevenção de doenças raras. Estas são definidas como condições que conferem risco de vida, e que se manifestam em não mais do que 5 em cada 10000 habitantes. Medicamentos órfãos são assim designados devido à relutância das farmacêuticas em “adota-los” devido à reduzida população de doentes alvos [52].

De facto, medicamentos com base em aplicação dos princípios da farmacogenómica assemelham-se em muito aos medicamentos órfãos (Tabela 4), podendo estes ser utilizados como modelos de comparação [52, 92].

Tabela 4. Comparação entre medicamentos obtidos por farmacogenómica, vs medicamentos órfãos. Traduzido de [92].

<i>Similaridades</i>	<i>Farmacogenómica</i>	<i>Medicamentos Órfãos</i>
<i>Investigação básica e ensaios clínicos</i>	Descoberta de doenças adjacentes	Sistema modelo para outras doenças comuns
<i>Diagnóstico</i>	Diagnósticos são essenciais para o conceito de farmacogenómica	Ferramentas de diagnóstico são importantes (de momento existem poucas)
<i>Registo</i>	Populações pequenas (enriquecimento genético através da seleção de populações)	Populações pequenas
	Rapidez do processo	Rapidez do processo
	Alteração da organização do processo (submissão voluntária,	Alteração da organização do processo
<b><i>Impactos económicos (indústria)</i></b>	Estratificação leva a mercados pequenos e desinteressantes	Mercados pequenos são desinteressantes (ultra-órfãos)
	<i>Niche markets</i> beneficiam através de alta penetrância no mercado	Benefício de <i>Niche markets</i>
<i>Impactos económicos (sistema)</i>	Incerteza sobre a expectativa de crescimento	Incerteza sobre a expectativa de crescimento
<i>Impactos éticos e sociais</i>	Equidade (desapropriação de subgrupos de doentes)	Equidade

A farmacogenómica requer o desenvolvimento de um medicamento e o co-desenvolvimento de um teste ou ensaio que permita identificar o biomarcador associado. Assim, não é claro se a farmacogenómica conseguirá efetivamente dirigir as indústrias farmacêuticas para esse novo modelo de negócio. Contudo, considerações tecidas indicam que as farmacêuticas devem aplicar a farmacogenómica em áreas que poderão efetivamente

beneficiar: oncologia, doenças cardiovasculares, infecciosas, doenças do sistema nervoso central e transplantes [15].

Outras limitações para além das relacionada com o preço, poderão ser identificadas em contexto de introdução da farmacogenómica. As mesmas serão discutidas no capítulo seguinte.

## VI CAPÍTULO – BARREIRAS E DESAFIOS PARA A IMPLEMENTAÇÃO CLÍNICA

### 6.1. Estado da arte

Diversos testes genéticos estão atualmente disponíveis no mercado permitindo o *screening* de variações que influenciem na resposta a fármacos. O exemplo mais comum é o HercepTest desenvolvido pela Dako. Estudos anteriores demonstraram o benefício no tratamento com Trastuzumab em doentes com cancro da mama, positivos para a presença de HERB2. Assim, o HercepTest permite identificar a sobre expressão de HERB2, e consequentemente doentes que irão responder melhor à terapêutica [80]. Outros exemplos incluem o AmpliChip *CYP450*, no mercado desde de 2005, permitindo a identificação de polimorfismo nos genes *CYP2D6* e *CYP2C19* e a previsão sobre os fenótipos de metabolizador lento, intermediário, extenso e ultrarrápido [65].

Atualmente o potencial da farmacogenómica na investigação clínica, é amplamente reconhecido por diversas entidades [87]. Esta tecnologia promete auxiliar no alcance de resultados positivos em ensaios clínicos, na medida que permite associar diferenças genéticas com resposta a medicamentos [68]. Contudo, a sua implementação ainda é um processo lento e alvo de diversas barreiras [53].

Para além das limitações mencionadas abaixo, podemos também identificar barreiras relacionadas com os custos e retorno financeiro face à implementação de PGx. A ausência de plataformas universais que permitam registos de saúde é outra barreira identificada. Sobre estas, e de forma individual, os centros têm-se debruçado sobre o desenvolvimento de ferramentas que permitem o registo dos resultados laboratoriais genéticos e terapêuticos permitindo que os mesmos possam ser acedidos por outros médicos aquando de decisões terapêuticas [53].

O principal objetivo das autoridades regulamentares é assegurar a proteção dos doentes em todos os aspetos intervenientes [15]. Adicionalmente, a efetividade das terapêuticas aprovadas também é objetivada. Outras questões alvo de reflexão, incluem a ineficiência no processo de desenvolvimento e introdução de novos fármacos, e o número de medicamentos retirados do mercado após inicio da comercialização. Assim, as autoridades regulamentares encaram a farmacogenómica como sendo uma ferramenta passível de ser utilizada para otimizar os processos descritos, e encorajam a sua aplicação [15].

Atualmente a análise farmacogenómica é uma prática mandatória em todos os estudos clínicos interventivos. Regra geral, a mesma apresenta-se sobre a forma de um sub-estudo, acoplado a assinatura de um ICF adicional. A autorização por parte do doente é opcional, não influenciando a participação no estudo principal.

A PGx constitui uma ferramenta nova e potenciadora que tem sido implementada de forma cautelosa no processo de desenvolvimento de fármacos, contudo, a mesma carece de otimizações que permitam ultrapassar as diversas barreiras identificadas [57].

## 6.2. Barreiras Logísticas

Em termos logísticos, a determinação do perfil genético dos doentes a incluir em ensaio clínico, deve ocorrer em laboratório certificado – *Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA)*, e os resultados disponibilizados em tempo útil [57, 74]. Isto representa uma limitação, na medida em que o número de laboratórios que correspondam a estes requisitos é reduzido e o tempo para processamento de dados é elevado [54]. Esta última situação é particularmente crítica, em situações nas quais a escolha de terapia depende dos resultados genéticos [66].

É expectável que a recolha e processamento das amostras de DNA ocorra por meio de aplicação das GCLP (*Good Clinical Laboratory Practices*), GLP (*Good Laboratory Practices*) e *bioanalytical laboratory guidance* [83].

Adicionalmente, o *screening* para marcadores preditivos acarreta custos adicionais, e em situação de marcadores raros será necessária a inclusão de um maior número de doentes para identificação do genótipo pretendido [56].

O *screening* genético de indivíduos requer a utilização de tecnologias sofisticadas e de alta precisão, sendo também um custo adicional a todo o processo. Além disso, a grande maioria de ferramentas de sequenciação atuam em *batch* através do sequenciamento simultâneo de uma grande quantidade de amostras. Em contexto de ensaio clínico, o pretendido é que a análise seja feita aquando da entrada no ensaio, e de forma individual [74].

### 6.3. Barreiras no conhecimento

Ainda que a PGx possa apresentar um potencial bastante satisfatório, a sua introdução tem sido acompanhada de diversas barreiras, sendo o conhecimento e a interpretação de dados uma delas [51].

Em diversas situações é possível verificar o desconhecimento ou incerteza na interpretação de dados genéticos por parte de médicos e profissionais de saúde [55]. Esta situação acontece devido à falta de preparação e sobretudo existência de programas educativos que permitam consolidar conceitos relativos a farmacogenómica [56]. Em função disto, muitas vezes decisões terapêuticas que tenham por base interpretações genéticas são postas de lado. Dessa forma, verifica-se a necessidade na atualização de programas institucionais, promovendo mais e melhor formação a nível farmacogenómico [57, 58]. O mesmo pode acontecer sob a forma de introdução de programas educacionais, seminários, *web-binaries*, etc [55]. É importante que o médico possua um conhecimento sólido, capaz de interpretar resultados e decidir sobre qual a melhor forma de utiliza-los.

Neste campo, também se verifica a necessidade de criação de sistemas informáticos que permitam o arquivo e atualização relativa a resultados genéticos, auxiliando na interpretação rápida de dados, bem como fornecimento de recomendações [56]. A bioinformática assume também um papel de grande importância, na medida em que representa a reunião entre os conhecimentos acima referidos e ferramentas informáticas, necessárias para gestão, armazenamento e processamento de grandes quantidades de dados [54].

### 6.4. Barreiras regulamentares

A aplicação da farmacogenómica em fases iniciais do desenvolvimento de medicamentos tem sido amplamente incentivada pelas autoridades regulamentares dos EUA – *Food and Drug Administration (FDA)*, Europa – *European Medicines Agency (EMA)* e Japão – *Pharmaceutical and Medical Devices Agency (PMDA)*, [56, 83].

Atualmente, alguns dos documentos e *guidelines* sobre os quais se rege o processo de PGx incluem:

- *International Conference on Harmonization (ICH) E15 guideline: “Definitions for Genomic Biomarkers, Pharmacogenomics, Pharmacogenetics, Genomic Data and Sample*

*Coding Categories*” – Adotada pelas autoridades regulamentares dos EUA, Europa e Japão em 2007, 2008 e 2008, respetivamente – Trata-se de um documento contendo, entre outras coisas, definições aplicadas ao contexto de farmacogenómica.

- *International Conference on Harmonization (ICH) E16 guideline: “Genomic biomarkers related to drug response: context, structure and format of qualification submissions”* – Adotada pelas autoridades regulamentares dos EUA, Europa e Japão em 2010, e fornece recomendações para a validação de biomarcadores.
- *Guidance for industry: “Clinical Pharmacogenomics: Pre-Market Evaluation in Early-Phase Clinical Studies and Recommendations for Labeling”*. Trata-se de uma *guideline* divulgada pela FDA em 2013, com o objetivo de auxiliar a indústria farmacêutica na compreensão da forma como variações genéticas podem influenciar a resposta ao medicamento a nível de farmacodinâmica, farmacocinética, segurança e eficácia.
- *“Good pharmacogenomic practice guideline”*. Adotada pela EMA em 2018, com o objetivo de auxiliar na avaliação e compreensão de variações genéticas relacionadas com farmacocinética, eficácia e segurança.

Ainda que os documentos acima possam constituir importantes considerações regulamentares, aliada à necessidade de conhecimento e reformulação de programas educativos, é importante também a criação de novas *guidelines* informativas e consistentes [76]. Estas devem traduzir de forma clara os resultados obtidos, em ações clínicas [37]. bem como ser flexíveis, permitindo a atualização em função de novos conhecimentos [80].

Entre outras abordagens, as autoridades regulamentares têm incentivado a inclusão de informações e recomendações farmacogenómica no *label* dos medicamentos e *guidelines* de tratamento [83].

Esforços particulares da FDA referem-se à criação de uma lista contendo o *label* de medicamentos com indicações farmacogenómicas, atualmente com referência a mais de 150 medicamentos. As informações presentes vão desde o impacto dos polimorfismos na farmacocinética do fármaco até avisos de segurança [87]. Igualmente a EMA refere-se à existência de uma lista semelhante, com destaque para a divulgação de relatórios públicos contendo informação farmacogenómica [56]. No Japão, para além do mencionado acima, a PMDA criou um programa que permite identificar estratégias de introdução de marcadores farmacogenómicos no processo de desenvolvimento de medicamentos, junto das indústrias farmacêuticas [56].

Contudo, a análise retrospectiva conduzida em 2013 por Burt e Dhillon (Figura 12), mostrou que no período compreendido entre 1999 e 2012, apenas 323 estudos introduziram práticas farmacogenômicas aquando da sua realização. Desses, 73% foram ensaios realizados tendo instituições acadêmicas como promotores, contrastando com os 20% da indústria. Estes resultados evidenciam a reduzida adoção por parte da indústria farmacêutica

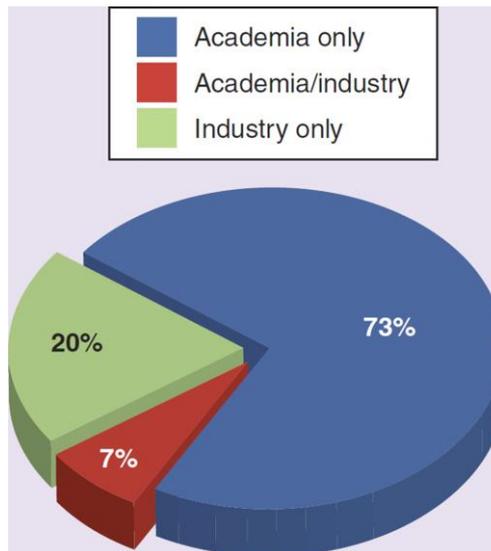


Figura 12. Comparação entre a percentagem de estudos clínicos patrocinados pelas indústrias farmacêutica e acadêmica tendo em conta a componente farmacogenómica, no período entre 1999 e 2012. Reproduzido de [40].

## 6.5. Evidência clínica

A adaptação da farmacogenómica como pratica na investigação clínica e no processo de desenvolvimento de forma geral, carece de evidências que justifiquem a implementação da mesma [51, 56].

Para que os dados farmacogenómicos possam ser traduzidos em prática clínica são necessários quatro níveis de evidência: Validade analítica, validade clínica, utilidade clínica e considerações sobre as implicações éticas, legais e sociais da utilização do mesmo [85]. Validade analítica e clínica, referem-se à habilidade de previsão do genótipo e fenótipo em

contexto laboratorial, respetivamente. Utilidade clínica mede a extensão de informação útil gerada pela análise farmacogenómica [85].

A identificação de marcadores farmacogenómicos é um processo lento e muitas vezes acompanhado por inconsistência de dados [58]. Frequentemente, a necessidade de evidência para todas as hipóteses representa uma grande limitação, tanto a nível de tempo, como de custos [80]. Muitos fundamentam que a farmacogenómica deveria ser vista como uma ferramenta para guiar no tratamento, atuando de forma idêntica como a análise de creatinina sérica para a dose de medicamentos renais.

Ainda assim, a PGx na investigação clínica carece de um maior número de ensaios clínicos que permitam suportar as hipóteses colocadas [54, 87].

## 6.6. Barreiras éticas e sociais

A farmacogenómica na investigação clínica, pode também propiciar ao desenvolvimento de questões éticas e sociais.

Frequentemente, a estratificação de doentes em ensaios clínicos baseada no seu genótipo, conduz a situações passíveis de serem interpretadas como discriminatórias [87]. A título de exemplo temos a criação de perfis raciais que ocorre devido à dificuldade no tratamento de indivíduos afro-americanos com a terapia convencional para doenças cardíacas. Nesta população verifica-se uma taxa de resposta baixa, face ao tratamento com enzima conversora dos inibidores de angiotensina [42].

A aplicação da farmacogenómica evidencia ainda um risco de perda de privacidade e confidencialidade, com conseqüente oportunidade de discriminação e/ou estigmatismo [89]. Neste campo, verifica-se a possibilidade de discriminação por parte das entidades empregadoras mediante o conhecimento do genótipo dos indivíduos, condicionando situações de empregabilidade, ou ainda dificuldade na obtenção de seguros de saúde e/ou vida [80]. Assim, é importante trabalhar junto das comunidades, desenvolvendo programas que permitam informar e prevenir a ocorrência deste tipo de situações.

Uma outra questão relacionada com a aplicação da farmacogenómica neste contexto, prende-se com a possibilidade de desenvolvimento de novas categorias de doença – *hidden-*

*disease*. Estas dizem respeito a indivíduos saudáveis que são identificados como portadores de determinado polimorfismo conferente de doença ou não funcionalidade proteica. Portanto, estamos perante indivíduos saudáveis que são atribuídos a subcategorias de doença [20, 87].

Na referência às limitações éticas acarretadas pela farmacogenómica, é importante também referir os conceitos de pleotropia e poligénico. Neste caso particular, a obtenção do perfil genético do indivíduo, confere a possibilidade de revelação da suscetibilidade para mais do que uma condição clínica [89].

A obtenção de material genético para posterior análise e arquivo, em âmbito de ensaio clínico, deverá ser sempre acompanhada pela assinatura de um segundo consentimento informado [65]. O mesmo apresenta-se sob a forma de um documento adicional, devendo à semelhança do ICF principal, ser um documento claro, completo e escrito na língua do participante. O consentimento informado para análise genética, deve esclarecer o doente sobre os riscos e benefícios da análise pretendida, bem como mostrar o seu carácter opcional. Deve ainda fazer alusão à implicação dos resultados para o indivíduo e família [61].

## CONCLUSÃO E PERSPETIVAS FUTURAS

A análise realizada no âmbito deste trabalho pretendeu caracterizar o papel e o potencial da farmacogenómica na investigação clínica de medicamentos. Adicionalmente, foi também objetivo contextualizar o modelo de desenvolvimento clínico, identificando limitações e estratégias de resolução. Dessa forma, foi realizada uma revisão bibliográfica, objetivando identificar questões pertinentes relacionadas com o tema em questão.

A farmacogenómica é classificada como sendo uma ferramenta que atua de forma a auxiliar na compreensão e caracterização, a nível molecular, dos mecanismos fisiopatológicos que levam a diferenças na resposta ao medicamento. Dessa forma, permite otimizar a capacidade de estratificação de doentes em subgrupos baseados na sua suscetibilidade para o desenvolvimento de determinada patologia ou resposta à terapêutica. Em suma, traduz-se em decisões terapêuticas seguras e mais efetivas.

A investigação clínica pode ser definida como sendo um processo sequencial, conduzido de forma a demonstrar a não-inferioridade do produto experimental quando comparado com o padrão, ou ainda, avaliar de forma preliminar a atividade do novo medicamento. O principal objetivo é demonstrar eficácia e segurança do produto experimental, de forma a obter aprovação pelas autoridades regulamentares e posteriormente tornar-se comerciável.

O mercado farmacêutico tem assistido a uma entrada cada vez mais lenta de novas moléculas terapêuticas. O processo de desenvolvimento de medicamentos tem se tornado cada vez mais extenso, dispendioso e com um elevado número de moléculas a falharem em fases tardias do desenvolvimento clínico. Adicionalmente, diversos medicamentos foram ou têm sido retirados do mercado devido à ocorrência de reações adversas graves. Estas considerações traduzem-se na necessidade de reformulação do atual modelo de desenvolvimento clínico, com conseqüente introdução de novas ferramentas tecnológicas que permitam contornar estas necessidades. Neste contexto, a farmacogenómica assume-se como uma ferramenta essencial, na medida em que permite de forma retrospectiva ou prospetiva, relacionar a resposta a determinado medicamento com a presença de um biomarcador.

Em investigação clínica, a aplicação da farmacogenómica pode ser feita por meio de um *screening* inicial da população selecionada ou a selecionar, para a presença de

determinado biomarcador previamente associado com a doença. Esta abordagem permite a inclusão no ensaio clínico, apenas de doentes identificados como tendo potencial benefício.

De forma geral, a farmacogenómica apresenta-se como uma ferramenta válida e útil na investigação clínica. De facto, a farmacogenómica permite reduzir o tempo e custo dos ensaios clínicos, assegurando uma introdução mais rápida de medicamentos no mercado. Da mesma forma permite estratificar os doentes em subgrupos de resposta, e evita a exposição generalizada a terapêuticas não efetivas. Acima de tudo a farmacogenómica poderá traduzir descobertas científicas em decisões terapêuticas assertivas, com conseqüente melhoria das condições de saúde pública de forma global.

Contudo a farmacogenómica carece de algumas otimizações, pelo que a sua aplicação deverá ser uma questão ponderada e avaliada nos diferentes contextos.

Primeiramente, é importante definir e compreender quando é que um medicamento deve ser desenvolvido para todos, independente de qualquer conhecimento genético, ou quando a terapêutica deve ser aplicada tendo por base um suporte genético. A farmacogenómica não será viável em todas as situações clínicas, quer por ausência de biomarcador, quer por a prática tradicional se verificar mais vantajosa.

Relativamente ao biomarcador considerado, é importante validá-lo e definir estratégias que permitam assegurar que de facto a população excluída da terapêutica não iria beneficiar da mesma, incluindo situações particulares. Adicionalmente é importante definir e compreender quando é que o insucesso de um ensaio clínico se deve ao marcador genético utilizado ou ao medicamento experimental. Neste ponto também é importante tecer considerações sobre o tipo de amostra que é utilizada: a maioria dos ensaios clínicos são realizados em países ocidentais, não sendo possível validar os resultados na população africana, por exemplo. É importante ultrapassar esta barreira de forma a generalizar os resultados.

A aplicação da farmacogenómica poderá subestimar a eficácia do medicamento, limitando o seu leque de indicações. Da mesma forma, o tamanho reduzido da população avaliada poderá mascarar a ocorrência de reações adversas. Estes pontos são importantes, e devem ser discutidos aquando de análises farmacogenómicas.

Outra consideração bastante importante inclui as questões éticas que a farmacogenómica levanta. É facto que a determinação do perfil genético de determinado individuo, poderá influenciar outros membros da família, uma vez que o padrão genético de

alguma forma será comum. A autorização genética concedida pelo indivíduo em análise, não se estende a outros membros, ainda que o seu resultado possa influenciar de alguma forma. É importante também refletir sobre a possibilidade de discriminação em contexto social, profissional ou até mesmo pessoal, uma vez que a determinação do perfil genético evidencia a habilidade ou incapacidade para determinada situação.

Finalmente, considerações relativas ao preço desta abordagem deverão ser tidas em conta. Medicamentos que resultem da aplicação de ferramentas tecnológicas tendem a ser consideravelmente mais caros, de forma a justificar os gastos tidos no processo de desenvolvimento. Este ponto poderá ser uma limitação no acesso generalizado a este tipo de medicamentos, bem como implicar alterações no modelo de negócio e orçamentos dos sistemas de saúde. Sobre este último, é importante referir que, ainda que o custo dos medicamentos farmacogenómicos seja elevado, possivelmente será inferior ao custo tido pelos sistemas de saúde com o tratamento da totalidade de doentes (incluindo aqueles que não respondem ao tratamento). A farmacogenómica permite que os orçamentos alocados aos sistemas de saúde sejam utilizados em doentes que irão efetivamente beneficiar.

Em suma, farmacogenómica é uma ferramenta moderna, mas num estágio ainda muito inicial, sendo necessárias pesquisas adicionais que permitam uma melhor compreensão e interpretação do processo. Os benefícios na íntegra desta ferramenta apenas poderão ser alcançados depois de se ultrapassarem as barreiras identificadas.

Em trabalhos futuros talvez fosse interessante realizar análise estatística que permita relacionar a aplicação da farmacogenómica em ensaios clínicos, com a taxa de sucesso dos ensaios.

Farmacogenómica é um desafio científico, podendo ser alvo de diversas análises, sendo esta primeira abordagem o ponto de partida para a realização de trabalhos futuros.

## BIBLIOGRAFIA

- [1] LOBANOVSKA, Mariya; PILLA, Giulia - Focus: Drug Development: Penicillin's discovery and antibiotic resistance: Lessons for the future? **The Yale journal of biology and medicine**. ISSN 00440086. 90:1 (2017) 135–145.
- [2] OECD - **Enhancing Translational Research and Clinical Development for Alzheimer's Disease and other Dementias** [Em linha]. Paris : [s.n.]. [Consultado a 25 de maio de 2018] Disponível em WWW:<URL:<http://www.oecd-ilibrary.org/docserver/download/5jslt57jts44.pdf?expires=1448219458&id=id&accname=guest&checksum=646C8402F467D5C9972CDFD01B6DB066%5Cnhttp://dx.doi.org/10.1787/5jslt57jts44-en>>.
- [3] GANESAN, Aravindhan; COOTE, Michelle L.; BARAKAT, Khaled - Molecular dynamics-driven drug discovery: leaping forward with confidence. **Drug Discovery Today**. ISSN 18785832. 22:2 (2017) 249–269. doi: 10.1016/j.drudis.2016.11.001.
- [4] OECD - **New Health Technologies: Managing Access, Value and Sustainability**. OECD Publishing. Paris. <https://doi.org/10.1787/9789264266438-en>. [Consultado a 25 de maio de 2018]. Disponível em: WWW:<URL:[https://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/managing-new-technologies-in-health-care\\_9789264266438-en](https://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/managing-new-technologies-in-health-care_9789264266438-en)>
- [5] MOHS, Richard C.; GREIG, Nigel H. - Drug discovery and development: Role of basic biological research. **Alzheimer's and Dementia: Translational Research and Clinical Interventions**. ISSN 23528737. 3:4 (2017) 651–657. doi: 10.1016/j.trci.2017.10.005.
- [6] WADOOD, A. *et al.* - In-silico drug design: An approach which revolutionarised the drug discovery process. **open Access Drug Design and Delivery**. 1:3 (2013) 1–4. doi: 10.13172/2054-4057-1-1119.
- [7] SINHA, Sandeep; VOHORA, Divya - Chapter 2 - Drug Discovery and Development: An Overview. SINHA, Sandeep; VOHORA, Divya - **Pharmaceutical Medicine and Translational Clinical Research** [Em linha]. 1st. ed. (2018). [Consultado em 26 de abril de 2018]. Disponível em WWW:<URL:<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B978012802103300002X>>.

ISBN 9780128021033.

- [8] IOM (INSTITUTE OF MEDICINE) - Improving and accelerating therapeutic development for nervous system disorders: Workshop summary. **Forum on Neuroscience and Nervous System Disorders** [Em linha]. Washington : [s.n.]. [Consultado em 15 de abril de 2018]. Disponível em WWW:<URL:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK195047/>>. ISBN 9780309292467
- [9] AGRAWAL, Prashansa - A Perspective on Drug Discovery, Development and Delivery. **Journal of Drug Discovery, Development and Delivery**. 1:1 (2015) 1–3.
- [10] MOFFAT, John G. *et al.* - Opportunities and challenges in phenotypic drug discovery: an industry. **Nature Reviews Drug Discovery**. ISSN 1548-3673. 7:3 (2017) 43–54. doi: 10.4018/jec.2011070104.
- [11] HAUSER, Alexander S. *et al.* - Trends in GPCR drug discovery: New agents, targets and indications. **Nature Reviews Drug Discovery**. ISSN 14741784. 16:12 (2017) 829–842. doi: 10.1038/nrd.2017.178.
- [12] SUGIKI, Toshihiko *et al.* - Current NMR techniques for structure-based drug discovery. **Molecules**. ISSN 14203049. 23:1 (2018) 1–27.
- [13] KHURSHID AHMAD, Mohd Hassan - Drug Discovery and In Silico Techniques: A Mini-Review. **Enzyme Engineering**. ISSN 23296674. 04:01 (2014) 1–3.
- [14] Lei nº 21/2014, de 16 de abril. **Diário da República, I.A série - Nº. 75** [Em linha] (14- 2450–65. [Consultado a 26 de maio de 2018]. Disponível em WWW:<URL:<https://dre.pt/application/dir/pdf1sdip/2014/04/07500/0245002465.pdf>>.
- [15] OECD - **Pharmacogenetics: Opportunities and Challenges for Health Innovation** [Em linha]. Paris: OECD Publishing, 2009. [Consultado 28 de Maio de 2018]. Disponível em WWW:<URL: [https://www.oecd-ilibrary.org/science-and-technology/pharmacogenetics-opportunities-and-challenges-for-health-innovation\\_9789264076808-en](https://www.oecd-ilibrary.org/science-and-technology/pharmacogenetics-opportunities-and-challenges-for-health-innovation_9789264076808-en)>. ISBN: 9789264076808.

- [16] MUNTHA, Pratibha - Drug Discovery and Development - A Review. **Research & Reviews in Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**. 5:1 (2016) 135–142
- [17] FREIRES, Irlan Almeida *et al.* - Alternative Animal and Non-Animal Models for Drug Discovery and Development: Bonus or Burden? **Pharmaceutical Research**. ISSN 1573904X. 34:4 (2017) 681–686.
- [18] Parlamento Europeu e Conselho da União Europeia Regulamento - **Regulamento (UE) n° 516/2014 relativo aos ensaios clínicos de medicamentos para uso humano**. (2014). [Consultado 12 de fevereiro de 2018]. Disponível em WWW:<URL: [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg\\_2014\\_536/reg\\_2014\\_536\\_pt.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2014_536/reg_2014_536_pt.pdf)>
- [19] General considerations for clinical trials: E8. **International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, 1997**. [Consultado 18 de janeiro de 2018]. Disponível em [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500002877.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002877.pdf)
- [20] ISSA, Amalia M. - Ethical perspectives on pharmacogenomic profiling in the drug development process. **Nature Reviews Drug Discovery**. ISSN 14741776. 1:4 (2002) 300–308. doi: 10.1038/nrd771.
- [21] SAMRAT, Paul; NATH, Indrajit; ZAFAR, Fahad - REGULATORY AFFAIRS IN CLINICAL RESEARCH: PRESENT SCENARIO. **International Journal Of Sciences**. 1:1 (2015) 4–6.
- [22] QUAN, Hui, *et al.* New paradigm for drug developments—From emerging market statistical perspective. **Contemporary clinical trials**, 36(2). (2013). ISSN 697703.
- [23] POCOCK, Stuart J.; CLAYTON, Tim C.; STONE, Gregg W. - Challenging Issues in Clinical Trial Design Part 4 of a 4-Part Series on Statistics for Clinical Trials. **Journal of the American College of Cardiology**. ISSN 15583597. 66:25 (2015) 2886–2898.
- [24] KOUVELIS, Panos; MILNER, Joseph; TIAN, Zhili - Clinical Trials for New Drug Development: Optimal Investment and Application. **Manufacturing & Service**

- Operations Management**. ISSN 1523-4614. 19:3 (2017) 437–452.
- [25] GRIMES, David A; SCHULZ, Kenneth F. - Epidemiology I: An overview of clinical research: the lay of the land. **Lancet (London, England)**. ISSN 0140-6736. 359:9300 (2002) 57–61.
- [26] FISHER, Lloyd D. - Advances in clinical trials technologies. **Annual review of public health**. ISSN 1975-8456. 1:20 (1999) 109–124.
- [27] FRIEDMAN, Lawrence M.; FURBERG, Curt D.; DEMETS, David L. - **Fundamentals of Clinical Trials**. 4. ed. New York. ISBN 9781441915856.
- [28] HULLEY, Stephen *et al.* - **Designing Clinical Research**. 4th. ed. (2013). ISBN 9781608318049
- [29] JECKER, Nancy S. *et al.* - From protection to entitlement: Selecting research subjects for early phase clinical trials involving breakthrough therapies. **Journal of Medical Ethics**. ISSN 14734257. 43:6 (2017) 391–400.
- [30] BATTELLE - Biopharmaceutical Industry-Sponsored Clinical Trials: Impact on State Economies. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**. (2015) 1–22.
- [31] DIMASI, Joseph A.; GRABOWSKI, Henry G.; HANSEN, Ronald W. - Innovation in the pharmaceutical industry: New estimates of R&D costs. **Journal of Health Economics**. ISSN 18791646. 47:2016) 20–33. doi: 10.1016/j.jhealeco.2016.01.012.
- [32] FRANCO, Monique - Applications of Pharmacogenomics. Cohen, Nadine - **Pharmacogenomics and Personalized Medicine**. (2008). [Consultado 5 janeiro de 2018]. Disponível em WWW:<URL: <https://www.springer.com/us/book/9781934115046>
- [33] ROTHSTEIN, Mark A.; EPPS, Phyllis Griffin - Ethical and legal implications of pharmacogenomics. **Nature Reviews Genetics**. ISSN 14710056. 2:3 (2001) 228–231.
- [34] Guideline for good clinical practice: E6. **International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, 2016**. [Consultado 9 de janeiro de 2018].

- Disponível em WWW:<URL:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500002874.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002874.pdf)
- [35] HAYCOX, A.; DRUMMOND, M.; WALLEY, T. - Pharmacoeconomics: Integrating economic evaluation into clinical trials. **British Journal of Clinical Pharmacology**. ISSN 03065251. 43:6 (1997) 559–562.
- [36] Merck Sharp and Dohme – **Desenho do Ensaio Clínico** [Em linha]. Portugal: MSD, 2018. [Consultado 28 de maio de 2018]. Disponível em WWW:<URL:  
<http://msd.pt/ensaios-clinicos/desenho-ensaio-clinico/>
- [37] RELLING, Mary V; EVANS, William E. - Pharmacogenomics in the clinic. **Nature**. 526:7573 (2016) 343–350.
- [38] PATRINOS, G. P.; MITROPOULOU, C. - Measuring the Value of Pharmacogenomics Evidence. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**. ISSN 15326535. 102:5 (2017) 739–741.
- [39] FAULKNER, Eric *et al.* - Challenges in the development and reimbursement of personalized medicine-payer and manufacturer perspectives and implications for health economics and outcomes research: A report of the ISPOR personalized medicine special interest group. **Value in Health**. ISSN 10983015. 15:8 (2012) 1162–1171.
- [40] BURT, TAL; DHILLON, Savita - Pharmacogenomics in early-phase clinical development Tal. **Anal Chem**. ISSN 1527-5418. 25:4 (2013) 368–379.
- [41] OWENS, Paul K. *et al.* - A decade of innovation in pharmaceutical R & D: The Chorus model. **Nature Reviews Drug Discovery**. ISSN 14741784. 14:1 (2014) 17–28.
- [42] LIMAYE, Nimita - Pharmacogenomics, theranostics and personalized medicine - The complexities of clinical trials: Challenges in the developing world. **Applied and Translational Genomics**. ISSN 22120661. 2:1 (2013) 17–21.
- [43] PAYNE, Katherine; ANNEMANS, Lieven - Reflections on market access for personalized medicine: Recommendations for Europe. **Value in Health**. ISSN

10983015. 16:6 SUPPL. (2013) 32–38.
- [44] BOUVY, Jacqueline C.; BRUIN, Marie L. DE; KOOPMANSCHAP, Marc A. - Epidemiology of Adverse Drug Reactions in Europe: A Review of Recent Observational Studies. **Drug Safety**. ISSN 11791942. 38:5 (2015) 437–453.
- [45] Centro de Medicina Reprodutiva Carlos Isaia Filho LTDA – **Fases da Investigação** [Em linha]. Porto Alegre, 2014. [Consultado 27 de maio de 2018]. Disponível em WWW:<URL: [http://www.isaia.com.br/HP/pesquisa\\_e\\_suas\\_fases.pdf](http://www.isaia.com.br/HP/pesquisa_e_suas_fases.pdf)
- [46] VEGTER, Stefan *et al.* - Economic evaluations of pharmacogenetic and genomic screening programs: Update of the literature. **Drug Development Research**. ISSN 02724391. 71:8 (2010) 492–501.
- [47] VERNON, John A.; HUGHEN, W. Keener - The Future of Drug Development: The Economics of Pharmacogenomics. **Expert review of clinical pharmacology**. 11875 (2008) 49–59.
- [48] BUCHKO, Viktoriya; LILBURN, GA - The Impact of Pharmacogenomics on the Pharmaceutical Industry. **The 2008 Annual Meeting**. ISSN 0042742X. 7:4 (2008) 223–226.
- [49] DEVERKA, Patricia A.; VERNON, John; MCLEOD, Howard L. - Economic Opportunities and Challenges for Pharmacogenomics. **Annual Review of Pharmacology and Toxicology**. ISSN 0362-1642. 50:1 (2010) 423–437.
- [50] MATIMBA, Alice *et al.* - Thiopurine pharmacogenomics: Association of SNPs with clinical response and functional validation of candidate genes. **Pharmacogenomics**. ISSN 17448042. 15:4 (2014) 433–447.
- [51] ROLLINSON, Victoria; TURNER, Richard M.; PIRMOHAMED, Munir - Pharmacogenomics : an overview. **The pharmaceutical Journal**. (2017) 1–11.
- [52] HERDER, Matthew - What Is the Purpose of the Orphan Drug Act? **PLoS Medicine**. ISSN 15491676. 14:1 (2017) 1–4.
- [53] SHULDINER, A. R. *et al.* - The pharmacogenomics research network translational pharmacogenetics program: Overcoming challenges of real-world implementation. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**. ISSN 00099236. 94:2 (2013) 207–210.

- [54] ALESSANDRINI, Marco *et al.* - Pharmacogenomics and Global Precision Medicine in the Context of Adverse Drug Reactions: Top 10 Opportunities and Challenges for the Next Decade. **OMICS: A Journal of Integrative Biology**. ISSN 1536-2310. 20:10 (2016) 593–3.
- [55] OWUSU-OBENG, Aniwaa *et al.* - Emerging roles for pharmacists in clinical implementation of pharmacogenomics. **Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy**. ISSN 18759114. 34:10 (2014) 1102–1112.
- [56] JOHNSON, J. A.; CAVALLARI, L. H. - Pharmacogenetics and Cardiovascular Disease-Implications for Personalized Medicine. **Pharmacological Reviews**. ISSN 1521-0081. 65:3 (2013) 987–1009.
- [57] WENG, Liming *et al.* - Pharmacogenetics and pharmacogenomics: a bridge to individualized cancer therapy. **Pharmacogenomics**. ISSN 08966273. 6:3 (2013) 247–253.
- [58] GARCÍA-GONZÁLEZ, Xandra *et al.* - Clinical implementation of pharmacogenetics. **Drug Metabolism and Personalized Therapy**. ISSN 23638915. 31:1 (2016) 9–16.
- [59] PEREIRA, N. L. *et al.* - Genotype-based clinical trials in cardiovascular disease. [Review]. **Nature Reviews Cardiology**. 12:8 (2015) 475–487.
- [60] SIRAMSHETTY, Vishal B. *et al.* - WITHDRAWN - A resource for withdrawn and discontinued drugs. **Nucleic Acids Research**. ISSN 13624962. 44:D1 (2015) D1080–D1086.
- [61] Tri-Council Policy Statement – **Ethical Conduct for Research Involving Humans**. (1998). [Consultado 2 de Janeiro de 2018]. Disponível em WWW:<URL: [http://www.pre.ethics.gc.ca/archives/tcps-eptc/docs/TCPS%20October%202005\\_E.pdf](http://www.pre.ethics.gc.ca/archives/tcps-eptc/docs/TCPS%20October%202005_E.pdf)
- [62] ZHANG, Wei *et al.* - Pharmacogenetics of drugs withdrawn from the market. **Pharmacogenomics**. ISSN 14622416. 13:2 (2012) 223–231.
- [63] JOHANSSON, Inger; INGELMAN-SUNDBERG, Magnus - Genetic polymorphism and toxicology-with emphasis on cytochrome P450. **Toxicological Sciences**. ISSN

10966080. 120:1 (2011) 1–13.
- [64] Guideline on the use of pharmacogenetic methodologies in the pharmacokinetic evaluation of medicinal products. **European Medicines Agency**. (2010). [Consultado 15 de fevereiro de 2018]. Disponível em WWW:<URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2010/05/WC500090323.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/05/WC500090323.pdf)
- [65] VENTOLA, C. Lee - Pharmacogenomics in clinical practice: reality and expectations. **Pharmacy and Therapeutics**. ISSN 1052-1372. 36:7 (2011) 412–50.
- [66] JOHNSON, Julie A. - Pharmacogenetics in clinical practice: How far have we come and where are we going? **Pharmacogenomics**. ISSN 14622416. 14:7 (2013) 835–843.
- [67] ABUBAKAR, Amina; BENTLEY, Olivia - Precision medicine and pharmacogenomics in community and primary care settings. **Pharmacy Today**. ISSN 1042-0991. 24:2 (2018) 55–68.
- [68] KULSHRESHTHA, Chitral; M.P, Venkatesh; T.M KUMAR, Pramod - The path of personalized medicine: regulatory perspective. **International Journal of Drug Regulatory Affairs** 3:1 (2015) 14–29.
- [69] Reflection Paper on the Use of Pharmacogenetics in the Pharmacokinetic Evaluation of Medicinal Products. **European Medicines Agency**. (2007). [Consultado 29 de março de 2018]. Disponível em WWW:<URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003890.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003890.pdf)
- [70] Guidance for industry “Clinical Pharmacogenomics Pre-Market Evaluation in Early-Phase Clinical Studies and Recommendations for Labeling”: E15. **International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, 2008**. [Consultado 27 de março de 2018]. Disponível em WWW:<URL: <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm073162.pdf>
- [71] MARCHENKO, Olga - Adaptive Clinical Trials: Overview of Early-Phase Designs and

- Challenges. **Therapeutic innovation & regulatory science**. ISSN 1527-5418. 48:1 (2014) 39–46.
- [72] LESKO, Lawrence J.; WOODCOCK, Janet - Translation of pharmacogenomics and pharmacogenetics: A regulatory perspective. **Nature Reviews Drug Discovery**. ISSN 14741776. 3:9 (2004) 763–769.
- [73] STALLINGS, Sarah C. *et al.* - A framework to evaluate the economic impact of pharmacogenomics. **Pharmacogenomics**. ISSN 14622416. 7:6 (2006) 853–862.
- [74] SCHORK, Nicholas J.; TOPOL, Eric J. - GENOTYPE-BASED RISK AND PHARMACOGENETIC SAMPLING IN. **Journal of biopharmaceutical statistics**. 20:2 (2010) 315–333.
- [75] MARTIN, M. A. *et al.* - Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for HLA-B genotype and carbamazepine dosing. [Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium]. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**. ISSN 0009-9236. 91:4 (2012) 734–738.
- [76] WEN, Jia Gen *et al.* - Pharmacogenomics research: A potential strategy for drug development. **Die Pharmazie-An International Journal of Pharmaceutical Sciences**. ISSN 00317144. 70:7 (2015) 437–445.
- [77] DALY, Ann K. - Pharmacogenomics of adverse drug reactions. **Genome Medicine**. 2013) 1–12.
- [78] MOIRA VERBELEN; MICHAEL E WEALE; CATHRYN M LEWIS - Cost-effectiveness of pharmacogenetic testing | Cost - effectiveness of pharmacogenetic - guided treatment: are we there yet? **The pharmacogenomics journal** (2016) 1–30.
- [79] VERBELEN, M.; WEALE, M. E.; LEWIS, C. M. - Cost-effectiveness of pharmacogenetic-guided treatment: Are we there yet? **The pharmacogenomics journal**. ISSN 14731150. 17:5 (2017) 395–402.
- [80] VENTOLA, C. Lee - Role of pharmacogenomic biomarkers in predicting and improving drug response: part I: the clinical significance of pharmacogenetic variants. **Pharmacy and therapeutics**. ISSN 1052-1372. 38:9 (2013) 545–60.

- [81] SURENDIRAN, A.; PRADHAN, S. C.; ADITHAN, C. - Role of pharmacogenomics in drug discovery and development. **Indian Journal of Pharmacology**. 40:4 (2008) 137–143.
- [82] RIOUX, Patrice P. - Clinical trials in pharmacogenetics and pharmacogenomics: Methods and applications. **American Journal of Health-System Pharmacy**. ISSN 10792082. 57:9 (2000) 887–901.
- [83] TREMAINE, Larry; DELMONTE, Terry; FRANCKE, Stephan - Pharmacogenomics The role of ADME pharmacogenomics in early clinical trials: perspective of the. **Pharmacogenomics**. 16:2 (2015) 2055–2067.
- [84] THORLUND, Kristian *et al.* - Key design considerations for adaptive clinical trials: A primer for clinicians. **BMJ**. ISSN 17561833. 360:fig 1 (2018).
- [85] HAYCOX, Alan *et al.* - Through a Glass Darkly: Economics and Personalised Medicine. **PharmacoEconomics**. ISSN 11792027. 32:11 (2014) 1055–1061.
- [86] BENITEZ, Joachim *et al.* - The clinical validity and utility of combinatorial pharmacogenomics: Enhancing patient outcomes. **Applied and Translational Genomics**. ISSN 22120661. 5: (2015) 47–49.
- [87] KLEIN, Michelle E.; PARVEZ, Md Masud; SHIN, Jae Gook - Clinical Implementation of Pharmacogenomics for Personalized Precision Medicine: Barriers and Solutions. **Journal of Pharmaceutical Sciences**. ISSN 15206017. 106:9 (2017) 2368–2379.
- [88] KORN, Edward L.; FREIDLIN, Boris - Adaptive Clinical Trials: Advantages and Disadvantages of Various Adaptive Design Elements. **Journal of the National Cancer Institute**. ISSN 14602105. 109:6 (2017) 1–6.
- [89] ISSA, Amalia M. - Ethical considerations in clinical pharmacogenomics research. **Trends in Pharmacological Sciences**. ISSN 01656147. 21:7 (2000) 247–249.
- [90] ROSENZWEIG, James; MCSORLEY, David - Adaptive Clinical Trial Design. **Annual Review of Medicine**. ISSN 0066-4219. 65:1 (2014) 405–415.
- [91] BHATT, Deepak L.; MEHTA, Cyrus - Adaptive Designs for Clinical Trials. **New England Journal of Medicine**. ISSN 0028-4793. 375:1 (2016) 65–74.

- [92] BOON, Wouter; MOORS, Ellen - Exploring emerging technologies using metaphors - A study of orphan drugs and pharmacogenomics. **Social Science and Medicine**. ISSN 02779536. 66:9 (2008) 1915–1927.

