

UNIVERSIDADE DE LISBOA  
FACULDADE DE FARMÁCIA



Comparação da informação farmacogenética  
de metabolizadores CYP polimórficos entre US  
labels e RCMs

**Andreia Daniela dos Santos Rodrigues**

Dissertação

Mestrado em Regulação e Avaliação de Medicamentos e Produtos de Saúde

---

2015

UNIVERSIDADE DE LISBOA  
FACULDADE DE FARMÁCIA



# Comparação da informação farmacogenética de metabolizadores CYP polimórficos entre US labels e RCMs

**Andreia Daniela dos Santos Rodrigues**

Dissertação orientada pelo

Prof. Doutor Fernando Fernandez-Llimós

Mestrado em Regulação e Avaliação de Medicamentos e Produtos de Saúde

---

2015

## *Agradecimentos*

---

Agradeço a todos aqueles que, de alguma forma, contribuíram para a realização desta dissertação.

- Ao Prof. Doutor Fernando Fernandez-Llimós pela orientação, pelos conselhos e pela dedicação.
- À Joana Pardal pela colaboração e contribuição significativa para este trabalho final e pela dedicação, disponibilidade e apoio.
- Aos meus pais e irmãos, pelo apoio e valores transmitidos.
- Aos meus amigos, pela constante preocupação com o decorrer do trabalho

# RESUMO

---

**Objetivo:** O objetivo deste estudo é comparar a informação farmacogenética referente a metabolizadores polimórficos do citocromo P450 (CYP) incluída nas fontes de informação de medicamentos dos Estados Unidos da América (US labels) e nos Resumos das Características dos Medicamentos (RCMs) da União Europeia (UE).

**Métodos:** Os US labels e os RCMs foram obtidos a partir dos *sites* oficiais das autoridades reguladoras. Foram extraídas as variáveis relevantes, tais como, presença de subtítulos dedicados à farmacogenética, prevalência e dados de farmacocinética, critérios para a realização de testes genéticos e orientações para a individualização da posologia. Foi criada uma escala de pontuação para comparar a qualidade global entre os US labels e os RCMs.

**Resultados:** Foi analisado um total de 44 US labels e 44 RCMs. Praticamente 73% dos US labels apresentaram uma pontuação superior em comparação aos RCM análogos. Subtítulos dedicados à farmacogenética estavam presentes em 22 US labels contra 11 RCMs. Dados de prevalência e de farmacocinética foram, respetivamente, facultados em 59,1% e 81,8% dos US labels e em 25,0% e 47,7% dos RCMs. Apenas 3 US labels e nenhum RCM apresentaram orientações para a realização do teste. Verificou-se a existência de recomendações aplicáveis à posologia em 25,0% dos US labels e em 4,5% dos RCMs.

**Conclusões:** Os RCMs revelaram ser menos *user-friendly*, completos e aplicáveis do que os US labels na inclusão de informações farmacogenéticas do CYP.

**Palavras-chave:** citocromo P450; farmacogenética; medicina personalizada; resumo das características do medicamento; US labels

# ABSTRACT

---

**Purpose:** The aim of our study is to compare cytochrome P450 pharmacogenetic information provided in United States (US) drug labels and European Union (EU) Summaries of Product Characteristics (SmPCs).

**Methods:** US labels and EU SmPCs were retrieved from the official websites of the regulatory agencies. Relevant variables such as, presence of dedicated subheadings, prevalence and pharmacokinetic data, guidance for genetic testing and dosing personalization were extracted. A score was created to compare the overall quality between US labels and EU SmPCs.

**Results:** A total of 44 US labels and 44 EU SmPCs were analyzed. Almost 73% of US labels scored higher on the overall quality than the analogous EU SmPCs. Dedicated subheadings were present in 22 US labels against 11 EU SmPCs. Prevalence and pharmacokinetics data were provided, respectively, in 59.1% and 81.8% of the US labels, and in 25.0% and 47.7% of the EU SmPCs. Only 3 US labels and none EU SmPC provided guidance for testing. Applicable recommendations for dosing were found in 25.0% of US labels and in 4.5% EU SmPCs.

**Conclusions:** EU SmPCs have revealed to be less user-friendly, complete and applicable than US labels in providing cytochrome P450 pharmacogenetic information.

**Keywords:** cytochrome P450; pharmacogenetics; personalized medicine; summaries of product characteristics; drug labeling

# Lista de abreviaturas, siglas e convenções

---

% - percentagem

A.R – Andreia Rodrigues

ADME – Absorção, distribuição, metabolismo e excreção

ADN – Ácido desoxirribonucleico

AIM – Autorização de Introdução no Mercado

ATC – Classificação Anatómica, Terapêutica e Química

CDSS – Sistema de Suporte à Decisão Clínica (*Clinical Decision Support System*)

CHMP – Comité dos Medicamentos para Uso Humano da EMA

CPIC – Consórcio de Implementação Clínica da Farmacogenética

CYP ou CYP450 – Citocromo P450

EGAPP – *Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention*

EM – Metabolizador extensivo (*extensive metabolizer*)

EMA – Agência Europeia do Medicamento

eMC – *electronic Medicines Compendium*

EU – *European Union*

EUA – Estados Unidos da América

EWG – *EGAPP Working Group*

F.F.L – Fernando Fernandez-Llimós

FC – Farmacocinética

FD – Farmacodinâmica

FDA – *Food and Drug Administration*



ICH – Conferência Internacional para a Harmonização dos Requisitos Técnicos para o Registo de Medicamentos de Uso Humano

ICSR – Notificação de Segurança sobre Casos Individuais

IM – Metabolizador intermediário (*intermediate metabolizer*)

J.R.P – Joana Reis Pardal

KRAS – *Kristen rat sarcoma viral oncogene homolog*

MHRA – *Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency*

NA – Não aplicável

NDCD – *National D Code Directory*

OMS – Organização Mundial da Saúde

PABAK – *prevalence-adjusted bias-adjusted kappa*

PM – Metabolizador fraco (*poor metabolizer*)

QRD – *Quality Review of Documents*

RAMs – Reações Adversas a Medicamentos

RCM – Resumo das Características do Medicamento

SmPC – *Summary of Product Characteristics*

SPSS – *Statistical Package for the Social Sciences*

UCI – Unidade de Cuidados Intensivos

UE – União Europeia

UK – Reino Unido

UM – Metabolizador ultra rápido (*ultrapid metabolizer*)

US – *United States*

$\sigma$  – desvio-padrão

## Nota prévia

---

De modo a evitar traduções inadequadas, alguns termos foram mantidos na língua inglesa. Seguem os principais exemplos:

- US label: termo utilizado para designar a fonte de informação de medicamentos dos EUA
- *Labels*: termo utilizado para incluir tanto os US labels como os RCMs
- Testes *point-of-care*: testes farmacogenéticos realizados no ato de prescrição
- *Standard term*: refere-se ao termo padrão a ser utilizado para as formas farmacêuticas, embalagens e vias de administração em conformidade com a Farmacopeia Europeia
- *Boxed warning*: termo utilizado nos US labels em que inclui as principais advertências

# Índice de Tabelas

---

Tabela 1. Os quatro fenótipos do CYP450 .....	5
Tabela 2. Modelos para a aplicação de testes farmacogenéticos.....	7
Tabela 3. Barreiras à implementação da farmacogenética.....	10
Tabela 4. Secções principais a incluir em US labels <sup>a</sup> .....	16
Tabela 5. Secções principais a incluir em RCMs <sup>b</sup> .....	18
Tabela 6. Recomendações para as secções do US label que podem apresentar informação farmacogenética.....	22
Tabela 7. Recomendações para as secções do RCM que podem apresentar informação farmacogenética.....	23
Tabela 8. Questionário para obter as variáveis farmacogenéticas de interesse incluídas em cada <i>label</i> .....	29
Tabela 9. Lista de itens definidos para criar uma escala de pontuação da qualidade da informação farmacogenética.....	34
Tabela 10. Pares fármaco-biomarcador CYP retirados da tabela da FDA <sup>c</sup> .....	37
Tabela 11. CYPs envolvidos na análise .....	40
Tabela 12. Número de <i>labels</i> estratificado pela área terapêutica .....	40
Tabela 13. Valores de PABAK para cada substância ativa avaliada em RCMs e US labels.....	42
Tabela 14. Análise da estrutura dos RCMs e US labels incluídos no estudo .....	45
Tabela 15. Frequência das variáveis de completude incluídas nos RCMs e US labels analisados por cada subgrupo metabólico (PM, IM, UM) e por <i>label</i> .....	47



Tabela 16. Análise comparativa entre US labels e RCMs relativamente às variáveis de completude facultadas para os três subgrupos metabólicos (PMs, IMs e UMs) (n=44) .....	51
Tabela 17. Exemplos de recomendações ambíguas em US labels e RCMs analisados .....	54
Tabela 18. Número de subgrupos com recomendações não ambíguas e aplicáveis para inclusão nos CDSSs e úteis durante a prescrição.....	56

# Índice de Figuras

---

Figura 1. Distribuição da frequência absoluta dos índices de qualidade da informação farmacogenética obtida nos RCMs (EU) e nos US labels (US). .....	57
Figura 2. Diferença na pontuação entre os US labels e os RCMs e a sua correlação com a data da última revisão dos RCMs. ....	58

# Índice

---

1.	Introdução.....	1
1.1	Enquadramento da farmacogenética .....	1
1.2	Variações genéticas interindividuais.....	2
1.3	O caso específico dos citocromos P450 (CYP450) .....	4
1.4	Testes farmacogenéticos e implementação na prática clínica.....	6
1.4.1	Modelos de testes farmacogenéticos.....	7
1.4.2	Barreiras à implementação da farmacogenética .....	9
1.4.3	Sistema de suporte à decisão clínica ( <i>clinical decision support system</i> – CDSS) .....	12
1.5	Regulamentação da farmacogenética.....	13
1.5.1	Fontes de informação de medicamentos (US labels e RCMs).....	15
1.5.1.1	US labels.....	15
1.5.1.2	Resumo das Características do Medicamentos (RCM) .....	17
1.5.2	Informação farmacogenética em US labels e RCMs .....	20
2.	Objetivos.....	26
2.1	Objetivo geral.....	26
2.2	Objetivos específicos .....	26
3.	Materiais e métodos.....	27
3.1	Lista dos pares fármaco-biomarcador CYP .....	27
3.2	Seleção dos <i>labels</i> .....	27
3.3	Extração de dados.....	28
3.4	Análise estatística .....	35
4.	Resultados.....	37
4.1	Caracterização dos pares fármaco-biomarcador CYP .....	37



4.2	Concordância entre avaliadores .....	41
4.3	Estrutura dos RCMs e US labels analisados .....	45
4.4	Completeness dos RCMs e US labels analisados .....	46
4.5	Aplicabilidade dos RCMs e US labels analisados.....	52
4.6	Índice de qualidade da informação farmacogenética nos <i>labels</i> .....	56
5.	Discussão .....	59
5.1	Limitações do estudo .....	63
6.	Conclusão.....	64
7.	Referências bibliográficas.....	66

# 1. Introdução

---

## 1.1 Enquadramento da farmacogenética

Tem vindo a ser realizado um progresso considerável no desenvolvimento de terapêuticas para várias doenças comuns, em parte devido aos avanços no conhecimento sobre a patogénese das doenças. À medida que é utilizado um maior número de medicamentos para combater as doenças, é cada vez mais evidente que a maioria dos medicamentos ou as suas dosagens não apresentam um efeito idêntico em todos os doentes. Uma determinada terapêutica pode ser eficaz e dar o efeito pretendido a um conjunto de doentes, causar efeitos adversos graves noutra conjunto de doentes, ou ao mesmo tempo não desencadear nenhuma resposta em termos de toxicidade ou de efeito terapêutico. (1-3) As características genéticas de um indivíduo é um fator importante para as diferenças observadas, sendo responsáveis por cerca de 20% a 95% de variabilidade nos efeitos de um medicamento. (2) Consequentemente, estas diferenças individuais em resposta ao efeito dos medicamentos representam um desafio importante na prática clínica (1) e, por sua vez, são cada vez mais tidas em consideração. (4, 5)

As reações adversas a medicamentos (RAMs), devido pelo menos em parte à variabilidade interindividual na resposta a medicamentos, variam entre a 4<sup>a</sup> e 6<sup>a</sup> principal causa de morte nos Estados Unidos da América (EUA). (6) De acordo com a Comissão Europeia, as RAMs também correspondem à 5<sup>a</sup> principal causa de morte na União Europeia (UE). (7) Embora muitas RAMs sejam consideradas como inevitáveis, recentes desenvolvimentos sugerem que estas reações podem ser evitadas através da individualização das terapêuticas medicamentosas baseadas em informação genética, uma área conhecida como farmacogenética. (8)

Inúmeras reações adversas graves estão relacionadas com interações medicamentosas, que ocorrem quando um fármaco afeta a farmacocinética (FC), a farmacodinâmica (FD) e/ou a relação FC-FD de outro medicamento administrado concomitantemente ou dos seus metabolitos ativos. Muitos medicamentos que são suscetíveis a interações medicamentosas mediadas pelo citocromo P450 (CYP450)

também apresentam variabilidade interindividual elevada, decorrente de variações herdadas (ou seja, genéticas) no metabolismo do fármaco (interações gene-fármaco). (9)

A farmacogenética tem sido definida como o estudo da resposta a um medicamento em relação a genes específicos, ou seja, variações interindividuais na sequência de ácido desoxirribonucleico (ADN). (6, 10) A farmacogenética analisa variações hereditárias ou adquiridas em genes que determinam a resposta, a disposição ou a toxicidade a medicamentos e avalia como essas variações podem ser usadas para otimizar a terapêutica medicamentosa, ou seja, tratar a doença de forma mais eficaz e minimizar as RAMs. (11) Mais tarde, foi introduzido o termo farmacogenómica. A farmacogenómica é utilizada para descrever o estudo da resposta a medicamentos em relação a variações no genoma (seja hereditária, adquirida ou ambas).

Embora frequentemente utilizadas alternadamente, a farmacogenética é geralmente utilizada em relação aos genes, enquanto a farmacogenómica é um termo mais amplo que engloba todos os genes do genoma, que podem determinar a resposta a um determinado medicamento. (10, 12) A finalidade é desenvolver estratégias para individualizar a terapêutica, com o objetivo de otimizar a eficácia e a segurança através de uma melhor compreensão da variabilidade genética humana e a sua influência na resposta a medicamentos. A aplicação de uma terapêutica baseada no genótipo pode melhorar a farmacoterapia através de escolhas mais racionais de medicamentos. (2, 4)

## 1.2 Variações genéticas interindividuais

Embora todos os seres humanos partilham mais do que 99,9% da sequência de ADN, existe ainda assim um grande número de variações interindividuais no ADN. Estas variações, por vezes, resultam em diferenças visíveis (por exemplo, cor do cabelo e dos olhos) e outras causam alterações bioquímicas invisíveis no organismo. São algumas destas alterações bioquímicas que afetam o modo como o doente reage a um determinado medicamento. (3)

A farmacogenética é a disciplina que procura usar informações da sequência de ADN com o intuito de compreender estes processos, a fim de desenvolver e utilizar medicamentos individualizados e identificar doentes que irão responder melhor a um determinado medicamento com o menor risco de RAMs. (3)

As diferenças genéticas entre indivíduos podem afetar praticamente todos os aspetos de uma doença e do seu tratamento, incluindo a taxa de ocorrência da doença, o risco de progressão ou recorrência da doença, o medicamento ou a classe terapêutica mais provável de facultar uma resposta benéfica, a dose terapêutica, a natureza e a extensão de respostas benéficas à terapêutica, e a probabilidade de toxicidade ao medicamento. As diferenças genéticas mais prováveis de serem relevantes no desenvolvimento de medicamentos são aquelas associadas a: (13)

- genes relevantes à FC do medicamento (absorção, distribuição, metabolismo (incluindo a formação de metabolitos ativos) e excreção (ADME));
- genes que codificam os alvos do fármaco e outras vias relacionadas com o efeito farmacológico do fármaco;
- genes indiretamente relacionados com a farmacologia do fármaco que podem predispor efeitos de toxicidade, tais como reações imunes;
- genes que influenciam a suscetibilidade ou a progressão da doença.

Todos estes fatores genéticos podem afetar o perfil de benefício-risco de um medicamento. Em muitos casos, o mecanismo que desencadeia diferenças na FC está relacionado com enzimas metabolizadoras que apresentam polimorfismos genéticos bem estabelecidos, como é o caso de CYP2C9, CYP2C19 ou CYP2D6, permitindo antecipar essas diferenças. (13)

No entanto, variações genéticas associadas com a resposta a medicamentos nem sempre facultam informações clinicamente úteis. As variações podem apresentar efeitos fisiológicos pouco significativos ou vias metabólicas alternativas que podem atenuar os seus efeitos. (1) No caso da venlafaxina administrada para a depressão, as diferenças no metabolismo associado com variantes do CYP2D6 não apresentam efeito suficiente a níveis terapêuticos para considerar necessária a realização de testes clínicos. (14) Por outro lado, para muitas variações, o valor clínico dos testes é simplesmente desconhecido, porque a evidência disponível consiste numa única

notificação de segurança sobre casos individuais (ICSR), estudos em laboratório, ou outras observações limitadas. Nestes casos, são necessários estudos adicionais para determinar o benefício clínico. Como resultado, os profissionais de saúde necessitam de orientações para os ajudar a determinar quais as variações farmacogenéticas que apresentam utilidade clínica suficiente para considerar a realização de testes genéticos. (1)

### 1.3 O caso específico dos citocromos P450 (CYP450)

As diferenças interindividuais na resposta a medicamentos com maior importância correspondem às diferenças na capacidade de metabolização de fármacos causadas por polimorfismos genéticos ou por inibição ou indução do metabolismo. (15)

Uma das descobertas mais influentes para a farmacogenética e a sua potencial utilidade clínica foi a identificação do citocromo P450 em 1977, que controla o metabolismo da debrisoquina e esparteína. A enzima responsável, CYP2D6, deve estar envolvida diretamente no metabolismo de aproximadamente 25% de todos os medicamentos normalmente utilizados e foram identificados mais de 48 substratos diferentes para esta enzima. (10, 15) Um fármaco cujo metabolismo está fortemente associado com o genótipo do CYP2D6 é a codeína (analgésico), que é um pró-fármaco que tem de ser bioativado pelo CYP2D6 em morfina, um forte agonista opioide. A eficácia e a segurança da codeína foram demonstradas como sendo influenciadas pelos polimorfismos do CYP2D6. (2) O CYP2D6 é talvez o metabolizador polimórfico mais extensivamente estudado em humanos, além de ter sido o primeiro de entre os CYP450 polimórficos a ser caracterizado a nível molecular. (15)

Para além do CYP2D6, muitos outros genes que expressam o CYP450 foram descobertos, e continuam a ser identificados alelos polimórficos em diferentes populações. Descobertas importantes incluem duas enzimas da subfamília CYP2C, nomeadamente, CYP2C19 e CYP2C9. (10)

Os estudos conduzidos nos anos 70 revelaram que os doentes podem ser classificados em quatro fenótipos com base nas diferenças no nível de atividade do CYP: (16)

**Tabela 1. Os quatro fenótipos do CYP450**

Tipo de metabolizador	Tipo de atividade
<b>Metabolizador fraco (<i>poor metabolizer - PM</i>)</b>	Atividade baixa
<b>Metabolizador intermediário (<i>intermediate metabolizer - IM</i>)</b>	Atividade reduzida
<b>Metabolizador extensivo (<i>extensive metabolizer - EM</i>)</b>	Atividade normal
<b>Metabolizador ultra rápido (<i>ultrarapid metabolizer - UM</i>)</b>	Atividade aumentada

O polimorfismo da enzima CYP resulta em metabolizadores fracos, intermediários, extensivos ou ultra rápidos de medicamentos mediados pelo CYP. As consequências do polimorfismo com doses normalmente utilizadas podem ser RAMs ou nenhuma resposta ao medicamento. O metabolismo fraco mediado pelo CYP450 pode ser associado com um aumento nas reações adversas, no caso de medicamentos que são inativados por esta via enzimática. O metabolismo ultra rápido tem sido associado com uma diminuição na resposta terapêutica, o que pode requerer um ajuste de dose ou a substituição por uma terapêutica alternativa. Pode ocorrer a reação oposta no caso de medicamentos que sejam ativados pelo metabolismo mediado pelo CYP450. Estes pró-fármacos podem ter pouco efeito terapêutico em metabolizadores fracos, mas em contrapartida nos metabolizadores ultra rápidos, a forma ativa pode representar níveis tóxicos. Por exemplo, a codeína é metabolizada na sua forma ativa (morfina) pelo CYP2D6, portanto, um metabolizador fraco de CYP2D6 pode não obter um efeito analgésico adequado, enquanto um metabolizador ultra rápido poderia ter uma reação adversa grave. (16)

O metabolismo fraco dos substratos de CYP2C19 e CYP2D6, que tem como base a perda hereditária da função de dois alelos, encontra-se presente em cerca de 3 a 5% e 6 a 10% da população em geral, respetivamente. No entanto, a prevalência pode ser muito mais elevada em certos subgrupos raciais/étnicos. Adicionalmente, também os doentes que herdaram um alelo com função reduzida ou um alelo com

perda de função podem apresentar um metabolismo significativamente mais lento e serem sensíveis aos substratos de CYP2C9, CYP2C19 ou CYP2D6. Estas diferenças genéticas entre os doentes poderiam corresponder a uma parcela significativa de RAMs evitáveis, pois estes doentes podem ser expostos a concentrações de um determinado fármaco que excedem o intervalo terapêutico típico com doses habitualmente utilizadas, aumentando o risco de reações adversas graves. (9)

De acordo com o Dr. M Ingelman-Sundberg, a genotipagem do CYP2D6 é estimada como sendo benéfica para o tratamento de cerca de 30 a 40% de todos os substratos de CYP2D6, isto é, para cerca de 7 a 10% de todos os medicamentos utilizadas na prática clínica. (15) Os testes genéticos para o CYP já se encontram disponíveis há alguns anos. Estes testes, que analisam génotipos para o CYP450, constituem um passo importante para a introdução da prescrição personalizada na prática clínica. (17)

De facto, o maior impacto de entre as enzimas que metabolizam fármacos é exercido pelos CYP450, as principais enzimas da fase I. De entre estes, CYP2C9, CYP2C19 e CYP2D6 são altamente polimórficos e em conjunto contabilizam para cerca de 40% do metabolismo hepático de fase I. (9, 15)

## 1.4 Testes farmacogenéticos e implementação na prática clínica

Os testes farmacogenéticos envolvem a avaliação da probabilidade genética de um doente responder a um determinado medicamento ou desenvolver uma RAM, informação útil na tomada de decisões terapêuticas e para permitir uma abordagem personalizada na terapêutica medicamentosa. (18, 19) Embora o foco principal dos testes farmacogenéticos tenha sido em melhorar a seleção dos medicamentos e a dosagem em doentes, uma vantagem secundária potencial pode ser a melhoria da adesão à terapêutica. A má adesão à terapêutica é um problema bem reconhecido, particularmente em doentes com doenças crónicas, resultando em maior morbidade, mortalidade e despesa nos cuidados de saúde. (19)

As informações farmacogenéticas resultantes dos testes e com utilidade clínica, por exemplo, que possam prever os doentes que melhor responderão a uma determinada terapêutica, bem como identificar características genéticas que possam causar interações medicamentosas e reações adversas, irão rapidamente promover terapêuticas personalizadas. (20)

### 1.4.1 Modelos de testes farmacogenéticos

Apesar do maior reconhecimento da importância de variações genéticas na resposta a medicamentos e do desenvolvimento de testes clínicos, o modelo de teste farmacogenético a utilizar ainda é incerto. Alguns têm defendido o teste prospetivo, em alternativa ao teste farmacogenético realizado no ato de prescrição (*point-of-care*) (21)

O modelo mais eficaz para aplicar os testes farmacogenéticos depende de vários fatores, incluindo: (18)

- necessidade de tratamento imediato;
- gravidade de uma reação que é potencialmente prevenida por meio do teste; e
- disponibilidade de conhecimentos clínicos para assegurar a utilização apropriada das informações farmacogenéticas quando o tratamento é necessário.

Existem dois modelos principais de testes farmacogenéticos e que são apresentados na tabela 2. (18, 22, 23)

**Tabela 2. Modelos para a aplicação de testes farmacogenéticos**

Teste farmacogenético no ato da prescrição ( <i>point-of-care</i> )	
Descrição	Cada vez que um novo medicamento é prescrito, é solicitado um teste farmacogenético para o(s) gene(s) específico(s) envolvido(s) no transporte, metabolismo, ou alvo do medicamento. Envolve tipicamente a análise de um ou dois genes associados com um determinado

	medicamento.
<b>Vantagens</b>	- O teste informa diretamente qual a terapêutica atual mais adequada.
<b>Desvantagens</b>	- Atraso potencial no tratamento: o tratamento com um determinado medicamento só pode ser adiado se existir um baixo risco para o doente, se o doente poder ser monitorizado quando for administrada uma dose padrão, ou se existir um medicamento alternativo - Elevado custo - Tempo de resposta lento
<b>Teste farmacogenético preventivo/prospetivo</b>	
<b>Descrição</b>	Os testes farmacogenéticos podem ser solicitados previamente à necessidade de um tratamento farmacológico. Ao contrário dos testes <i>point-of-care</i> , os testes prospetivos envolvem tipicamente a análise de um conjunto de genes que apresenta associações conhecidas com resultados não pretendidos a certos medicamentos
<b>Vantagens</b>	- Os resultados dos testes já se encontram disponíveis sempre que for necessário um tratamento; - Evita atrasos no tratamento; - A variação genética pode ser considerada como uma característica inerente ao doente no planeamento da terapêutica.
<b>Desvantagens</b>	- Os resultados necessitam de ser partilhados como todos os profissionais de saúde que prestem cuidados no futuro previsível;

Os resultados dos testes farmacogenéticos devem idealmente estar disponíveis previamente à prescrição, de forma a poder ajudar nas decisões terapêuticas. Isto significa que os resultados deveriam estar presentes na história clínica do doente como uma característica inerente ao doente. (22) Atualmente, os testes farmacogenéticos são normalmente solicitados na própria consulta ao iniciar um novo

regime terapêutico. De facto, em diversas unidades de cuidados de saúde, a farmacogenética começou a ser implementada para um gene de cada vez. A decisão de conduzir um teste genético é individualizada e baseia-se na alta probabilidade de que um medicamento de elevado risco (isto é, que é substancialmente influenciado pela variação genética específica) vai ser prescrito a um determinado doente ou conjunto de doentes. (2, 23) Esta abordagem reativa apresenta vários inconvenientes conforme descrito na tabela 2. Segundo esta abordagem, o teste adequado tem de ser solicitado, realizado e interpretado pelo médico primeiramente, após o qual o doente é contactado. Tal abordagem é especialmente problemática quando o tratamento não pode ser adiado. Além disso, testes individuais a genes específicos são suscetíveis de serem caros em relação ao potencial benéfico de orientar uma única decisão terapêutica. (18, 22, 23)

No meio hospitalar, a implementação de testes farmacogenéticos *point-of-care* tem demonstrado ser viável e eficaz no caso da varfarina (24, 25) e clopidogrel. (26) No entanto, nas unidades de urgência e nas unidades de cuidados intensivos (UCI), é provável que as terapêuticas continuem a ser administradas sem o benefício dos testes farmacogenéticos, em parte devido à falta de testes rápidos e à falta de evidência da eficácia dos mesmos em doentes com doenças críticas e que necessitem de tratamento imediato. (18)

Os farmacêuticos comunitários também podem estar envolvidos na prestação de testes farmacogenéticos no momento em que recebem a prescrição. As potenciais barreiras na prestação de testes farmacogenéticos na farmácia comunitária incluem a descontinuidade dos cuidados quando os medicamentos são adquiridos pelos doentes em diferentes farmácias, histórias clínicas incompletas principalmente em relação aos medicamentos e falta de literacia em saúde. (18)

#### 1.4.2 Barreiras à implementação da farmacogenética

De acordo com Shuldiner, A. R., *et al.* (2014), apesar de existir evidência significativa para um conjunto de pares fármaco-gene, existem ainda várias barreiras à implementação da farmacogenética na prática clínica, pelo que a adoção tem sido

lenta. (27) A mesma evidência é partilhada por Dunnenberger, H. M., *et al.* (2014). De facto, existem pares fármaco-gene para os quais a evidência é significativa e que atingem o limiar para a aplicação clínica. Para estes pares, existem pesquisas suficientes para justificar um certo grau de implementação clínica, no entanto, a aplicação de testes farmacogenéticos na prática clínica é rara. (22)

Uma das principais barreiras para a utilização de testes farmacogenéticos é a falta de conhecimento e familiaridade com os mesmos. Presumivelmente, os prestadores que solicitam testes de *point-of-care* apresentam algum nível de conhecimento e familiaridade com o teste farmacogenético, mas é provável que representem apenas uma proporção relativamente pequena de prestadores. A comparticipação e o reembolso representam outro obstáculo importante para a utilização de testes farmacogenéticos, prospetivos ou de *point-of-care*. Os doentes estão mais dispostos a pagar por testes de *point-of-care* para um medicamento prescrito pela primeira vez, se os resultados do tratamento influenciado pelo teste compensam o custo do teste e se o valor a longo prazo é compreendido. (18) Na tabela 3 é apresentada uma lista de possíveis barreiras à utilização da farmacogenética na rotina clínica. (2, 10, 18, 19, 22, 27, 28)

### **Tabela 3. Barreiras à implementação da farmacogenética**

- 
- **Logística em realizar a genotipagem a tempo:** a integração sistemática de dados genéticos na prática clínica pode melhorar a segurança do doente, especialmente se diversas variações genéticas relevantes podem ser testadas simultaneamente previamente à prescrição do medicamento pretendido.
  - **Os registos de saúde eletrónicos atuais não suportam os formatos necessários para registar resultados genéticos:** os dados farmacogenéticos são mais úteis quando os registos de saúde eletrónicos apresentam sistemas que facultam facilmente os dados. Estes dados devem estar visíveis para o médico no momento da prescrição e devem estar disponíveis durante toda a vida do doente.
  - **Falta de testes farmacogenéticos prospetivos, que confirmam a vantagem de utilizar a farmacogenética na prática clínica**
  - **Falta de conhecimento sobre os testes que estão disponíveis e sobre**
-

---

**como e quando solicitar um teste genético:** o conhecimento dos médicos sobre os testes farmacogenéticos também influencia significativamente a integração bem-sucedida na prática clínica. No entanto, tem sido observado que os médicos geralmente não se encontram confiantes na prestação de serviços genéticos devido à insuficiente formação e conhecimento.

- **Falta de experiência de muitos médicos em interpretar e atuar perante os resultados de testes farmacogenéticos:** uma vez que os testes farmacogenéticos podem suportar futuras decisões terapêuticas, é particularmente importante compreender o significado e a importância dos resultados quando o teste é solicitado pela primeira vez para aumentar a probabilidade de os mesmos resultados serem divulgados e partilhados com futuros prestadores de cuidados de saúde.
  - **Poucas recomendações claras sobre os testes farmacogenéticos:** para atender às necessidades educacionais atuais, são necessárias recomendações e orientações para a prática clínica que descrevem a utilidade dos testes farmacogenéticos em diferentes situações clínicas, de modo a apoiar os profissionais de saúde na avaliação e determinação da utilidade dos testes.
  - **Falta de apoio regulamentar na aplicação de informações farmacogenéticas:** existe a necessidade de uma maior investigação na área da farmacogenética para incluir os dados relevantes no Resumo das Características do Medicamento (RCMs) e nos US labels, mesmo no período de pós-comercialização.
  - **Falta de infraestruturas robustas para fornecer apoio às decisões genómicas**
  - **Custo elevado e participação limitada:** dificuldade em receber participação para estes testes – o custo dos testes bem como a falta de evidência clínica foram referidas pela FDA como algumas das razões mais significativas para a participação limitada. Os resultados de vários estudos recentes que avaliaram a validade e utilidade clínica dos testes farmacogenéticos fornecem suporte para a necessidade de participar os testes genéticos e de investir em estratégias de implementação. (29-31)
  - **Preocupações éticas e médico-legais**
  - **Validade e utilidade dos testes farmacogenéticos:** uma vez que a maioria
-

---

das respostas a medicamentos são multifatoriais, nem sempre é fácil alcançar uma boa validade clínica dos testes farmacogenéticos. Por conseguinte, o valor preditivo positivo de vários testes farmacogenéticos pode ser baixo.

---

Efetivamente, existe um grande potencial de a farmacogenética proporcionar uma farmacoterapia otimizada e mais eficaz, melhorando o perfil de benefício-risco de medicamentos novos e existentes e, potencialmente, até mesmo reduzir as despesas em saúde pela diminuição de RAMs e, conseqüentemente, pela diminuição da duração de tratamento. No entanto, a aplicação clínica da farmacogenética só pode ser realizada com suporte adequado das agências reguladoras, dos profissionais de saúde e das terceiras entidades pagadoras. (10, 22)

#### 1.4.3 Sistema de suporte à decisão clínica (*clinical decision support system* – CDSS)

A tecnologia de informação integrada nos cuidados de saúde oferece uma solução potencial para as barreiras à implementação da farmacogenética. Os pares fármaco-gene com evidência adequada e com sistema de suporte à decisão clínica (*clinical decision support system* – CDSS) são transferidos das bases de dados de investigação para os registos de saúde eletrónicos e ficam, assim, disponíveis na prática clínica para todos os doentes. É importante desenvolver uma representação estruturada e padronizada dos US labels e RCMs de forma a que as bases de dados dos medicamentos possam ser integradas em CDSS que geram alertas e avisos aos médicos. Estas ferramentas já demonstraram ser eficaz na melhoria da qualidade dos cuidados prestados e na diminuição das despesas em unidades hospitalares. (32)

A maior parte dos CDSSs têm-se centrado em interações medicamentosas ou alérgicas. No entanto, com o aparecimento das variações genéticas que influenciam as respostas a medicamentos e o risco de desenvolver doenças, os CDSSs têm o potencial para consolidar o conhecimento genético e integrar este conhecimento na prática clínica, permitindo aos médicos tomar decisões tendo em consideração o genoma. (33)

Os CDSSs eletrónicos existentes incluem alertas ativos e alertas passivos. Com os CDSSs ativos, o médico é alertado de que existem testes genéticos disponíveis no momento do diagnóstico através de alertas ou avisos eletrónicos, permitindo assim que o teste seja solicitado e que, posteriormente, seja prescrito o medicamento mais adequado com base na evidência clínica mais recente. (28, 33) Sem CDSSs ativos eficazes, os resultados farmacogenéticos obtidos no passado seriam facilmente esquecidos ou perdidos no registo médico do doente. Os CDSSs passivos incluem resultados de testes genéticos e a sua interpretação, sendo essencial para comunicar os resultados aos médicos e facultar orientações que se encontram disponíveis a qualquer momento através do registo de saúde eletrónico. (22) De um modo geral, o objetivo dos CDSSs é facultar a informação necessária ao médico certo, no formato de intervenção correto, pelo meio correto e no momento certo para ajudar a tomar decisões de saúde.

Embora a utilização da informação farmacogenética nos CDSSs otimizaria o registo de saúde eletrónico, apenas algumas unidades de cuidados de saúde foram capazes de realizar esta integração. (11)

## 1.5 Regulamentação da farmacogenética

Em reconhecimento da importância dos dados farmacogenéticos na avaliação da segurança e eficácia dos medicamentos, a Autoridade Americana para o Medicamento (*Food and Drug Administration – FDA*) criou um portal dedicado à Genómica (*“Genomics” web portal*), facultando informações regulamentares atuais sobre a genómica em relação à eficácia, segurança, FC, FD e dosagem de medicamentos, com o intuito de ajudar os titulares de Autorização de Introdução no Mercado (AIM) a entender as políticas e os processos da Agência para aceitar e utilizar dados farmacogenómicos. Por exemplo, em 2005 a FDA emitiu uma orientação para a indústria farmacêutica que descreve que tipo de informação farmacogenómica deve ser apresentado à Agência durante o processo de desenvolvimento de medicamentos e aborda também a informação a incluir nos *labels* (*Guidance for Industry – Clinical Pharmacogenomics: Premarket Evaluation in Early-Phase Clinical Studies and Recommendations for Labeling*). (13) Entre outras atividades regulamentares, a FDA tenta ao máximo incorporar a informação farmacogenética nos

US labels, exigindo a revisão dos US labels existentes com base em novos dados clínicos ou a inclusão dos termos adequados em *labels* de novos medicamentos. Na página da internet da FDA, é possível encontrar uma lista de biomarcadores farmacogenómicos identificados nos *labels* de medicamentos aprovados pela FDA (34)(<http://www.fda.gov/drugs/scienceresearch/researchareas/pharmacogenetics/ucm083378.htm>).

Adicionalmente, com o objetivo de facultar informações úteis aos médicos e outras partes interessadas sobre a integração da genómica na prática clínica, foi criado em abril de 2005 um grupo independente – *the Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention (EGAPP) Working Group (EWG)*. O objetivo principal do EWG é estabelecer um processo sistemático e baseado na evidência para avaliar os testes genéticos em transição da investigação para a prática clínica. (35)

À semelhança, a Agência Europeia do Medicamento (*European Medicines Agency – EMA*) também tem vindo a publicar uma variedade de orientações científicas sobre a farmacogenética, como por exemplo, a diretriz sobre a terminologia a utilizar em farmacogenética (*Position paper on terminology in pharmacogenetics*) (36), bem como princípios orientadores para apresentar a informação farmacogenómica nos RCMs (*SmPC guideline principles recommendations for presenting pharmacogenomics information in the SmPC*). (37) Em 2001, foi precisamente criado no Comité dos Medicamentos para Uso Humano da EMA (CHMP) um grupo de peritos multidisciplinares, formalizado em 2005 como *Pharmacogenetics Working Party*, com a finalidade de facultar recomendações à Comissão sobre todas as questões relacionadas direta ou indiretamente com a farmacogenética. (38)

Com base na literatura crescente, o Consórcio de Implementação Clínica da Farmacogenética (*Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium – CPIC*) desenvolveu igualmente orientações para as áreas em que a evidência é suficiente para justificar a utilização das informações farmacogenéticas na prática clínica. Estas orientações, que resumem a literatura existente e que fornecem recomendações específicas sobre a utilização de informação genética para ajudar na escolha terapêutica de um medicamento ou medicamentos específicos, encontram-se disponíveis em PharmGKB (<http://www.pharmgkb.org>).

### 1.5.1 Fontes de informação de medicamentos (US labels e RCMs)

Um método potencial para a inclusão da farmacogenética na gestão do risco de medicamentos é adicionar a informação farmacogenética nos US labels e RCMs, amplamente disponíveis aos profissionais de saúde. De facto, nos últimos anos, têm sido disponibilizados vários testes farmacogenéticos e foram revistos um grande número de *labels* nos EUA e na Europa para incluir informação sobre variações e testes farmacogenéticos. (4, 16, 39) Estas alterações realizadas aos US labels e RCMs constituem uma ferramenta básica para comunicar novas informações de segurança aos profissionais de saúde. (40)

De um modo geral, a informação do medicamento aprovada pelas autoridades reguladoras que surge nos US labels e RCMs fornece uma visão equilibrada e objetiva aos profissionais de saúde sobre a utilização segura e eficaz de um determinado medicamento. Esta mesma informação é a base para a farmacovigilância dos medicamentos e para o controlo das atividades promocionais. (41)

#### 1.5.1.1 US labels

Os US labels são uma fonte importante de informações sobre as terapêuticas farmacológicas para muitos profissionais de saúde. (14, 42) Os US labels são desenvolvidos pelos fabricantes de medicamentos em negociação com a FDA e devem estar de acordo com as normas definidas pela agência. Por exemplo, estas normas exigem que seja incluída nos *labels*, se aplicável, a informação sobre variações genéticas com influência no metabolismo, transporte ou resposta a medicamentos, particularmente quando a informação farmacogenética tem implicações importantes para a utilização segura e eficaz do medicamento e as consequências das diferenças genéticas resultem em recomendações de uso restrito, ajuste de dose, contraindicações ou advertências. (43) A inclusão de informação acerca de biomarcadores farmacogenéticos irá promover a utilização adequada de medicamentos com base no conceito de medicina personalizada. (42) Nos EUA, as instruções específicas sobre o conteúdo dos *labels* são disponibilizadas no título 21 do *Code of Federal Regulations* (CFR). A tabela 4 apresenta as principais secções que devem estar presentes nos US labels. (43-45)

**Tabela 4. Seções principais a incluir em US labels<sup>a</sup>**

<b>1. Indicações e utilização</b>	Deve incluir uma declaração concisa de cada uma das indicações do medicamento
<b>2. Posologia e administração</b>	Deve conter um resumo conciso do regime posológico recomendado (por exemplo, a dose inicial, o intervalo de doses, regimes de aumento de dose, via de administração), as principais diferenças entre subgrupos, recomendações de monitorização e outras informações farmacológicas clinicamente significativas que afetam as recomendações da posologia
<b>3. Forma farmacêutica e dosagem</b>	Deve indicar todas as formas farmacêuticas disponíveis e dosagens para ajudar o prescriptor na seleção do medicamento
<b>4. Contraindicações</b>	Deve incluir uma lista de todas as situações contraindicadas, quando aplicável
<b>5. Advertências e precauções</b>	Deve incluir um resumo conciso das questões de segurança que afetam as decisões de prescrição do medicamento, das recomendações para monitorizar os doentes para assegurar a utilização segura do medicamento e das medidas que podem ser tomadas para prevenir ou atenuar os danos
<b>6. Reações adversas</b>	Deve incluir uma lista das reações adversas mais frequentes e os critérios utilizados para determinar a inclusão.
<b>7. Interações medicamentosas</b>	Deve incluir um resumo conciso dos medicamentos (ou classes terapêuticas) ou alimentos que interagem ou estão previstos de interagir de forma clinicamente significativa com o medicamento em questão
<b>8. Utilização em populações específicas</b>	Deve incluir um resumo conciso de quaisquer diferenças clinicamente significativas na resposta ou recomendações de utilização do medicamento em populações especiais (população pediátrica, doentes com insuficiência hepática, metabolizadores fracos,

	etc)
<b>9. Abuso de medicamentos e dependência</b>	Deve ser omitida para medicamentos que não tenham potencial de causar dependência ou abuso
<b>10. Sobredosagem</b>	Deve ser baseada em dados humanos. Deve incluir sinais, sintomas ou resultados laboratoriais associados a uma sobredosagem do medicamento
<b>11. Descrição</b>	Deve conter o nome, forma(s) farmacêutica(s) e vias(s) de administração, composição qualitativa e/ou quantitativa da(s) substância(s) ativa(s), a classe terapêutica e outras informações químicas e físicas importantes
<b>12. Farmacologia clínica</b>	Deve conter informações relativamente à farmacologia clínica e às ações do fármaco em seres humanos. Além disso, a subsecção “Farmacogenómica” deve ser utilizada nesta secção, quando apropriado.
<b>13. Toxicologia não-clínica</b>	Deve conter informações sobre a carcinogénese, mutagénese, infertilidade, toxicologia e/ou farmacologia animal
<b>14. Estudos clínicos</b>	Deve incluir os estudos clínicos que facilitam a compreensão sobre como utilizar o medicamento de forma segura e eficaz

<sup>a</sup> algumas secções encontram-se ocultas

### 1.5.1.2 Resumo das Características do Medicamentos (RCM)

O RCM é um documento regulamentar importante de um medicamento, pois representa uma parte fundamental da AIM e apresenta a informação base sobre como utilizar o medicamento de forma segura e eficaz. As agências reguladoras da UE exigem que todos os titulares de AIM facultem o RCM previamente à concessão da AIM. O RCM tem de ser atualizado durante todo o ciclo de vida do medicamento conforme novos dados vão surgindo. Sempre que possível, o RCM também deve facultar informações sobre variações interindividuais importantes com impacto na FC ou resposta a medicamentos e, em que medida, essas variações podem ter uma base

genética. (37, 46, 47) Na UE, a Comissão Europeia definiu os requisitos para o conteúdo e secções que um RCM deve seguir na *Guideline* emitida para a elaboração do RCM. A tabela 5 apresenta os principais princípios orientadores da guideline. (47)

**Tabela 5. Secções principais a incluir em RCMs<sup>b</sup>**

<b>1. Nome do medicamento</b>	Deve indicar o nome (de fantasia) do medicamento, seguido da dosagem e da forma farmacêutica
<b>2. Composição qualitativa e quantitativa</b>	Deve fornecer informações completas sobre a composição qualitativa e quantitativa em termos de substância(s) ativa(s) e excipientes
<b>3. Forma farmacêutica</b>	Deve indicar a forma farmacêutica descrita pelo <i>standard term</i> completo da Farmacopeia Europeia
<b>4.1 Indicações terapêuticas</b>	Deve definir de forma inequívoca para que doentes o medicamento está indicado, especificando qualquer limite, por exemplo, idade
<b>4.2 Posologia e modo de administração</b>	Deve especificar claramente a posologia para cada indicação e subgrupo de doentes, incluindo qualquer população especial em que possa ser necessário ajuste de dose
<b>4.3 Contraindicações</b>	Devem ser incluídas apenas as situações em que o medicamento não pode ser administrado
<b>4.4 Advertências e precauções especiais de utilização</b>	Deve apresentar informações sobre um determinado risco, apenas quando o risco conduz a uma precaução de utilização ou quando os profissionais de saúde têm de ser avisados acerca do risco
<b>4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação</b>	Deve destacar as interações clinicamente relevantes que resultam numa recomendação de utilização
<b>4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento</b>	Deve fornecer as razões para as recomendações de utilização em grávidas, mulheres a amamentar ou mulheres em idade fértil.
<b>4.7 Efeitos sobre a</b>	Deve especificar se o medicamento tem efeitos sobre

<b>capacidade de conduzir e utilizar máquinas</b>	o desempenho na condução ou utilização de máquinas, com base na FD e FC, reações adversas notificadas e/ou estudos específicos num população relevante
<b>4.8 Efeitos indesejáveis</b>	Deve resumir o perfil de segurança do medicamento e listar todas as reações adversas (mas não os eventos adversos)
<b>4.9 Sobre dosagem</b>	Deve descrever sintomas, sinais e sequelas potenciais após a administração de diferentes dosagens do medicamento, com base em todas as informações disponíveis, incluindo a ingestão acidental, erros na medicação e tentativas de suicídio.
<b>5.1 Propriedades farmacodinâmicas</b>	Pode fornecer informações sobre resultados clínicos no caso de ser relevante para o médico, estatisticamente significativa e suportar a indicação ou indicações autorizadas
<b>5.2 Propriedades farmacocinéticas</b>	Pode fornecer informações FC da substância ativa relevante para a dose, posologia e forma farmacêutica indicada
<b>5.3 Dados de segurança pré-clínica</b>	Deve apresentar quaisquer conclusões dos ensaios não clínicos que possam ser relevantes para o médico

<sup>b</sup> algumas secções encontram-se ocultas

Tanto os RCMs como os US labels apresentam várias secções. A EMA e a FDA classificam o conteúdo do RCM e do US label, respetivamente, muito diferente, mas os mesmos tópicos podem geralmente ser encontrados em ambos os documentos. Por exemplo, o termo “reação adversa” é utilizado nos EUA enquanto o termo “efeito indesejável” é utilizado na UE. De acordo com o estudo realizado por O. Nleminen *et al.*, foi retirada a conclusão geral de que o RCM é mais detalhado nas suas instruções ao médico nas secções que descrevem a utilização clínica do medicamento. Por outro lado, a FDA geralmente apresenta indicações menos restritivas e menos contraindicações e advertências, no entanto apresenta dados de segurança e eficácia de uma forma mais detalhada e menos resumida. (41)

Apesar do esforço da Comissão Europeia em emitir orientações para a elaboração de RCMs, os mesmos não são considerados de fácil utilização pelos médicos, apresentando tipicamente entre 10 a 30 páginas. A extensão e a fragmentação da informação torna a sua leitura morosa e torna difícil encontrar a informação pretendida. (48) Adicionalmente, foi também identificada a necessidade de um formato moderno e pesquisável do RCM, contendo hiperligações. Tal poderia vir a melhorar a legibilidade e a utilização do RCM. (49)

### 1.5.2 Informação farmacogenética em US labels e RCMs

Tem sido notificada a falta de recomendações específicas com base em informação farmacogenética para a prescrição e seleção da correta posologia de medicamentos em *labels*. (50) Tanto os RCMs como os US labels têm vindo a incluir cada vez mais informações obtidas durante o desenvolvimento dos medicamentos sobre os efeitos terapêuticos num subconjunto de doentes com determinadas variações genéticas/genómicas, sobre alterações na relação benefício-risco em subgrupos genéticos, ou sobre a necessidade de realizar testes farmacogenéticos para indicar qual a posologia mais adequada. Os RCMs e US labels também têm vindo a ser revistos após a aprovação, geralmente com base na experiência de pós-comercialização, para incluir informações farmacogenéticas com impacto na relação benefício-risco ou que requerem um ajuste de dose em determinados indivíduos. (13) No caso do clopidogrel, novos dados demonstraram que os indivíduos com o polimorfismo CYP2C19\*2 e que administraram clopidogrel estavam em maior risco de apresentar eventos cardiovasculares adversos, especialmente trombose de *stent*, do que os indivíduos que não apresentam o polimorfismo. Esta informação foi adicionada ao US label em 2010. Uma ação semelhante com base na evidência de uma relação farmacogenética foi realizada para a varfarina. No caso do fármaco anticancerígeno, panitumumab, novos dados sugeriam que os doentes fossem testados quanto à presença de mutações KRAS (*Kristen rat sarcoma viral oncogene homolog*) antes de iniciar a terapêutica para determinar se poderiam beneficiar do fármaco. Tal levou a FDA a emitir uma nova advertência no respetivo US label em 2009. Assim sendo, é provável que as alterações aos US labels e RCMs continuem à medida que vão

surgindo mais evidências de associações entre genes e fármacos. (2) Os biomarcadores genéticos que prevêm a eficácia do medicamento ou o risco de toxicidade estão a assumir funções cada vez mais importantes na personalização da farmacoterapia. De facto, as informações sobre a utilização de biomarcadores já se encontram incluídos nos *labels* de muitos medicamentos. (14) Frue *et al.*, que avaliou a frequência de utilização de 69 medicamentos com biomarcadores genómicos, constatou que, ao longo de um período de um ano, um quarto de todos os doentes em ambulatório receberam prescrições de um ou mais medicamentos que apresentam nos seus *labels* informação farmacogenética. (16) Em contrapartida, o estudo realizado por Bo Wang *et al.*, concluiu que menos de um sexto dos *labels* continha evidência da utilidade clínica dos testes realizados aos biomarcadores. (14)

De um modo geral, os *labels* da UE e dos EUA devem incluir informações sobre a farmacogenética apenas se for útil informar os prescritores sobre o impacto (ou ausência de impacto) do genótipo no fenótipo, ou indicar se um teste farmacogenético se encontra disponível e, em caso afirmativo, indicar se a realização do teste deve ser considerada, recomendada ou necessária. A informação farmacogenética nos RCMs e US labels pode incluir o seguinte: (13)

- Informação sobre a frequência dos alelos, genótipos, haplótipos ou de outros marcadores genómicos relevantes;
- Descrição dos efeitos das variações genéticas (por exemplo, diferenças genéticas na atividade de uma enzima, tal como, a redução da atividade enzimática do CYP450 devido aos polimorfismos num gene que codifica o CYP);
- Efeito do genótipo sobre parâmetros FC ou FD;
- Descrição dos estudos farmacogenómicos que comprovam as diferenças genéticas nos benefícios ou riscos do medicamento;
- Recomendações para a seleção dos doentes e da posologia com base no genótipo;

Quando aplicável, uma subsecção denominada “Farmacogenómica” deve ser incluída na secção “Farmacologia clínica” dos US labels. Quando a informação tem implicações importantes para a utilização segura e eficaz do medicamento e as consequências das variações genéticas resultar em recomendações de utilização restrita, ajustes de dose, contraindicações ou advertências, a mesma também deve

ser resumida noutras secções dos US labels (por exemplo, *boxed warning* (principais advertências incluídas na primeira página de um US label), indicações e utilização, posologia e administração, contraindicações, advertências e precauções, interações medicamentosas). De acordo com as recomendações da FDA, deve então ser feita uma referência cruzada para a secção “Farmacologia clínica” que apresenta os dados mais detalhados e o devido suporte. A tabela 6 apresenta o tipo de informação farmacogenética que pode surgir em várias secções do US label. (13)

**Tabela 6. Recomendações para as secções do US label que podem apresentar informação farmacogenética**

SECÇÃO DO US LABEL	TIPO DE INFORMAÇÃO
1. Indicações e utilização	Deve refletir as informações farmacogenéticas relacionadas com a seleção adequada de doentes (por exemplo, necessidade de realizar testes farmacogenéticos)
2. Posologia e administração	Deve indicar as recomendações posológicas para subgrupos de doentes com variações genéticas
<i>Boxed warning</i> , contraindicações, advertências e precauções e/ou reações adversas	A informação farmacogenética que afeta a segurança do medicamento deve ser mencionada
5. Advertências e precauções e 8. Utilização em populações especiais	Os genótipos associados com uma reação adversa numa população específica devem ser adequadamente identificados
7. Interações medicamentosas	Inclui informações relevantes sobre o impacto das variações genéticas nas interações medicamentosas e as consequências clínicas da associação entre os polimorfismos genéticos e as proteínas envolvidas no metabolismo, transporte ou ação do medicamento.

12. Farmacologia clínica	Deve indicar o impacto da farmacogenética na FC ou FD
14. Estudos clínicos	Deve refletir as diferenças que podem existir na eficácia do medicamento relacionadas com a farmacogenética

Da mesma forma, a Comissão Europeia também publicou recomendações regulamentares sobre a apresentação de informações farmacogenéticas no RCM (Tabela 7). A última atualização da guideline inclui recomendações sobre como apresentar as informações farmacogenéticas.(47, 51) No entanto, não existe atualmente nenhuma recomendação quanto à inclusão de uma subsecção específica para a farmacogenética(47), conforme também é possível constatar na versão atual (9.1) do *Quality Review of Documents* (QRD).

**Tabela 7. Recomendações para as secções do RCM que podem apresentar informação farmacogenética**

SECÇÃO DO RCM	TIPO DE INFORMAÇÃO
4.1 Indicações terapêuticas	Se a indicação do medicamento depende de um genótipo específico ou da expressão de um gene ou de um determinado fenótipo, tal deve ser indicado na indicação.
4.2 Posologia e modo de administração	Devem ser indicados ajustes de dose em doentes com um genótipo específico, com referência cruzada para outras secções relevantes para mais detalhe, se aplicável
4.3 Contraindicações	Associadas a um genótipo específico
4.4 Advertências e precauções especiais de utilização	Indivíduos ou doentes com um genótipo ou fenótipo específico podem não responder ao

	tratamento ou estar em risco de um efeito FD significativo ou de uma reação adversa. Podem surgir devido a alelos de enzimas não-funcionais, vias metabólicas alternativas ou deficiências nos transportadores. Tais situações devem ser descritas claramente, se conhecidas.
4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação	Se as interações com outros medicamentos dependerem de polimorfismos de metabolizadores ou de certos genótipos, tal deve ser indicado
4.8 Efeitos indesejáveis	Esta secção pode incluir informações sobre quaisquer diferenças clinicamente relevantes especificamente observadas em doentes com um genótipo específico
4.9 Sobredosagem	Se aplicável, devem ser descritas medidas com base em fatores genéticos
5.1 Propriedades farmacodinâmicas	Qualquer informação farmacogenética relevante proveniente de estudos clínicos pode ser mencionada nesta secção. Deve incluir qualquer dado que demonstre uma diferença no benefício ou risco dependente de um genótipo ou fenótipo específico
5.2 Propriedades farmacocinéticas	Devem ser descritas as alterações que ocorrem em metabolismo polimórfico, se clinicamente relevantes e em termos quantitativos (com referência cruzada para a secção 4.2 quando aplicável)

Durante os últimos anos, tem sido feito um grande progresso na caracterização de diferenças interindividuais no genoma. (52) As diferenças interindividuais na resposta a medicamentos constituem um desafio importante na prática clínica.

Medicamentos que são eficazes para alguns doentes, são ineficazes para outros, e as RAMs que os doentes experienciam variam significativamente. (1) Os médicos devem ser adequadamente informados sobre a utilização apropriada de biomarcadores farmacogenéticos; a informação e as recomendações incluídas em *labels* devem ser não só baseadas na evidência mas também diretamente relevantes para as decisões clínicas. No entanto, apesar da sua inclusão nos *labels*, a utilização de diversos biomarcadores não parece estar claramente associada com benefícios para a saúde. Além disso, a inclusão de recomendações potencialmente ténues em *labels* pode incentivar os profissionais de saúde a solicitar testes ou mudar de terapêuticas com base em evidências limitadas, mesmo que o *label* não recomende uma ação explícita. (14) De facto, vários autores têm criticado os RCMs por facultarem informações incompletas e confusas. (53-62)

Toma-se assim necessário avaliar se as informações farmacogenéticas incluídas nos US labels e nos RCMs são objetivas, inequívocas e úteis para a prática clínica, avaliando se as recomendações de um determinado polimorfismo são referidas no *label* de forma completa, a frequência com que o teste farmacogenético é recomendado, etc. E embora a harmonização seja um objetivo global entre as agências reguladores, encontram-se em falta estudos na literatura que comparem exhaustivamente o conteúdo da informação farmacogenética entre os US labels e os RCMs.

## 2. Objetivos

---

### 2.1 Objetivo geral

Comparar a estrutura, completude e aplicabilidade das informações farmacogenéticas incluídas nos US labels e nos RCMs para a utilização de medicamentos em metabolizadores polimórficos do CYP450.

### 2.2 Objetivos específicos

- Comparar a existência de secções ou subsecções dedicadas à informação farmacogenética entre US labels e RCMs;
- Comparar a existência de critérios para a realização de testes farmacogenéticos em metabolizadores CYP polimórficos;
- Comparar os subgrupos de metabolizadores CYP polimórficos incluídos nos US labels e RCMs e as respetivas prevalências;
- Comparar os parâmetros farmacocinéticos incluídos nos US labels e RCMs;
- Comparar e avaliar as recomendações não ambíguas e aplicáveis a metabolizadores CYP polimórficos;
- Comparar e avaliar a qualidade da informação farmacogenética de polimorfismos do CYP incluída nos US labels e RCMs, por meio de uma escala de pontuação.

## 3. Materiais e métodos

---

### 3.1 Lista dos pares fármaco-biomarcador CYP

A 10 de junho de 2014, foi obtida uma lista de pares fármaco-biomarcador CYP a partir da tabela *FDA Table of Pharmacogenomics Biomarkers in Drug Labels*(34), que representa uma lista de todos os medicamentos aprovados pela FDA com US labels que contêm informação farmacogenómica. Esta tabela é atualizada periodicamente pela FDA. Foram excluídos os medicamentos, incluindo as substâncias ativas, não comercializados na UE e os medicamentos com mais de uma substância ativa.

### 3.2 Seleção dos *labels*

Para cada substância ativa analisada, obtivemos os US labels e os RCMs dos medicamentos mais recentemente comercializados nos EUA e mais recentemente atualizados na UE, respetivamente.

No caso dos US labels, foi utilizado o ficheiro *National D Code Directory* (NDCD), descarregado do *site* da FDA (<http://www.fda.gov/>) a 10 de junho de 2014, para identificar o medicamento de interesse com a data de início de comercialização mais recente (filtrando pela denominação comum e, em seguida, pela data de início de comercialização). Assim que o medicamento de interesse foi selecionado, foi retirado o código *National D* do ficheiro NDCD e utilizado para obter o US label do *site* DailyMed (<http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/>). A extração dos US labels foi realizada a 17 de junho de 2014 pela investigadora J.R.P.

Os RCMs foram igualmente extraídos pela investigadora J.R.P a 17 de junho de 2014, através de dois processos diferentes, dependendo do procedimento de autorização: centralizado ou descentralizado/nacional. A versão atualizada mais recentemente de cada RCM aprovado através do procedimento centralizado foi obtida

através do *site* da EMA (<http://www.ema.europa.eu/ema/>). Os RCMs de medicamentos autorizados por procedimento descentralizado/nacional foram obtidos a partir do *site* da Agência Reguladora do Reino Unido (UK) - *Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency* (MHRA) (<http://www.mhra.gov.uk/>). Foi utilizado o *site* do *electronic Medicines Compendium* (eMC) (<https://www.medicines.org.uk/emc/>) para identificar a versão de RCM atualizada mais recentemente. O nome da substância ativa de interesse foi pesquisado no eMC, utilizando a opção “SPCs only”. Os resultados obtidos foram depois filtrados por “Last eMC Update – Newest First”, de modo a obter o nome do medicamento do RCM mais atual com a substância ativa de interesse. Esta informação foi, de seguida, utilizada para obter o RCM do *site* da EMA ou do MHRA. Os RCMs do UK foram escolhidos como fonte dos RCMs de procedimento descentralizado/nacional, pois o seu conteúdo é escrito na mesma língua que a usada nos US labels.

### 3.3 Extração de dados

Para cada *label* obtido, foi retirada a data da AIM. No caso dos RCMs também foi retirada a data da sua última revisão. Adicionalmente, foram identificados os códigos da classificação Anatómica, Terapêutica e Química (ATC) dos medicamentos incluídos através do *site* da Organização Mundial da Saúde (OMS) ([http://www.whooc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whooc.no/atc_ddd_index/)). Estas extrações foram realizadas pelas duas investigadoras (A.R. e J.R.P.).

Através da análise de várias fontes de informação de medicamentos (US labels, RCMs, literatura primária sobre farmacogenética, documentos das agências reguladoras e orientações clínicas sobre farmacogenética), foi criado um questionário *ad-hoc* para obter as variáveis farmacogenéticas de interesse incluídas em cada *label*. Através de um teste piloto, o questionário foi modificado sucessivas vezes até ter sido obtido a melhor estrutura para recolher todas as variáveis relevantes. A versão final do instrumento para a extração é composta por uma parte inicial que inclui os critérios de exclusão, a identificação do código ATC e dados relativamente à aprovação do medicamento. De seguida, é apresentado um conjunto de 16 perguntas constituídas por três blocos correspondentes a cada possível subgrupo de polimorfismo no

metabolismo mediado pelo CYP450 (PMs, IMs e UMs) mais um bloco adicional para refletir variações mais gerais em que não é referido o fenótipo em particular, designado por “Variações genéticas”. Por fim, são apresentadas 5 perguntas gerais, apenas aplicáveis no caso de ter sido preenchido um dos quatro blocos. O questionário é apresentado na Tabela 8.

**Tabela 8. Questionário para obter as variáveis farmacogenéticas de interesse incluídas em cada *label***

<b>CRITÉRIO DE EXCLUSÃO</b>		
<b>Se excluído, não responder às restantes perguntas</b>		
Exclusão	1. O medicamento é excluído da análise?	a) Sim (não corresponde a uma única substância ativa) b) Sim (não é comercializado na UE) c) Não
<b>CLASSIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO</b>		
ATC	2. Qual é o código ATC?	Alfanumérica
<b>CARACTERIZAÇÃO DO LABEL</b>		
Data de autorização	3. Qual a data de autorização do <i>label</i> ?	MM-AAAA
Data da revisão (apenas aplicável à UE)	4. Qual a data de revisão do <i>label</i>	MM-AAAA
Procedimento de autorização (apenas aplicável à UE)	5. Foi autorizado por procedimento centralizado ou nacional?	a) Nacional b) Centralizado c) NA

<b>PERGUNTAS APLICÁVEIS A CADA COLUNA (PM, IM, UM e Variações genéticas)</b> <b>Sempre que, numa determinada coluna, a resposta à pergunta 6 é “Não”, não responder às perguntas seguintes</b>		
Variável	Descrição	Resposta
Subgrupo	6. O <i>label</i> faz referência ao subgrupo (PM, IM, UM ou variação genética)?	a) Sim b) Não
	7. De que forma o <i>label</i> menciona o subgrupo?	a) <i>Standard</i> b) Outro
Atividade enzimática	8. O <i>label</i> faculta dados quantitativos sobre a atividade enzimática no subgrupo?	a) Sim b) Não
Prevalência	9. O <i>label</i> faculta dados sobre a prevalência do subgrupo?	a) Sim b) Não
	10. Se “Sim” na pergunta 9: O dado facultado é quantitativo ou qualitativo?	a) Quantitativo b) Qualitativo c) NA
Farmacocinética	11. O <i>label</i> faculta dados sobre os parâmetros FC no subgrupo?	a) Sim b) Dados insuficientes c) Não
	12. Se “Sim” na pergunta 11: os valores dos parâmetros facultados são quantitativos?	a) Todos b) Pelo menos um c) Não d) NA
Necessidade de ação	13. O <i>label</i> faculta informação sobre ações a serem adotadas?	a) Ação específica b) Ação inespecífica c) Nenhuma ação necessária d) Dados insuficientes e) Nenhuma informação

	14. Se “Ação inespecífica” na pergunta 13: copiar e colar a informação	Alfanumérica
Ajuste de dose	15. O <i>label</i> faculta algum tipo de recomendação para ajuste de dose?	a) Sim b) Não c) NA
	16. Se “Sim” na pergunta 15: A recomendação facultada é quantitativa ou qualitativa?	a) Quantitativa b) Qualitativa c) Ambíguo d) NA
	17. Se “Ambíguo” na pergunta 16: Copiar e colar a informação	Alfanumérica
Medicamentos alternativos	18. O <i>label</i> contraindica ou não recomenda a administração do medicamento?	a) Sim b) Não c) NA
	19. Se “Sim” na pergunta 18: copiar e colar a informação	Alfanumérica
Monitorização	20. O <i>label</i> recomenda a monitorização do doente?	a) Sim b) Não c) NA
	21. Se “Sim” na pergunta 20: O <i>label</i> especifica o que deve ser monitorizado (sinais ou sintomas)?	a) Sim b) Não c) NA
<p><b>PERGUNTAS GERAIS</b> Se a resposta à pergunta 6 é “Não” em todas as colunas/subgrupos, não responder às perguntas gerais</p>		
<b>Variável</b>	<b>Descrição</b>	<b>Resposta</b>

Secção	22. O <i>label</i> apresenta alguma secção ou subsecção dedicada à informação farmacogenética?	a) Sim b) Não c) NA
Teste	23. O <i>label</i> apresenta informação sobre a existência de teste farmacogenético?	a) Sim b) Teste não disponível c) Não
	24. Se “Sim” na pergunta 23: O <i>label</i> faculta o nome do teste?	a) Sim b) Não c) NA
Critério	25. O <i>label</i> apresenta critério sobre quais doentes devem ser testados?	a) Sim: Bem definido b) Sim: Ambíguo c) Dados insuficientes d) Não
	26. Se “Ambíguo” na pergunta 25: Copiar e colar a informação	Alfanumérica

Durante a análise dos *labels*, apenas as informações farmacogenéticas da substância ativa incluída no medicamento cujo *label* estava a ser analisado foram extraídas para responder ao questionário. Isto significa que para os casos em que existiam informações farmacogenéticas de outras substâncias ativas que não entravam na composição do medicamento, essas mesmas informações não eram tidas em consideração para a análise.

Termos como “perda de função”, “diminuição da atividade” ou “os alelos CYP2C9\*2 e CYP2C9\*3 resultaram em hidroxilação mediada pelo CYP2C9 diminuída de 7-S-varfarina” foram considerados pelas duas investigadoras do estudo (J.R.P e A.R.) como metabolizadores fracos.

Relativamente aos parâmetros farmacocinéticos nos diferentes subgrupos de metabolizadores, quando estes parâmetros estavam relacionados com classes terapêuticas e não especificamente com o medicamento em análise, foi considerado

como não apresentando informação farmacocinética. No caso de dados de parâmetros farmacocinéticos resultantes apenas de estudos de interação farmacocinética num subgrupo, também foi considerado como não apresentando informação farmacocinética. A opção “Dados insuficientes” apenas foi selecionada quando o *label* mencionava explicitamente que não existem dados suficientes ou quando, por exemplo, incluía uma frase a referir que a farmacocinética não foi avaliada no subgrupo em análise.

Nos casos em que eram recomendadas duas ou três ações específicas no subgrupo em análise (ajuste de dose, contra-indicação ou monitorização), a ação com informação mais completa era a utilizada na análise.

Os dados das variáveis apresentadas na tabela 8 foram extraídos dos *labels* individualmente pelas duas investigadoras de forma independente (J.R.P e A.R). Assim, cada investigadora preencheu uma folha de Access com a resposta a estas variáveis. Existiam portanto dois ficheiros individuais, um corresponde à análise da primeira investigadora (J.R.P) e outro correspondente à análise realizada pela segunda investigadora (A.R.). O conteúdo final dos dois ficheiros foi transferido para um ficheiro Excel por um terceiro investigador (F.F.L), com a finalidade de determinar as discrepâncias, mantendo as respostas da primeira investigadora (J.R.P) ocultas para a segunda investigadora (A.R). As respostas foram analisadas pela segunda investigadora (A.R.) para corrigir erros tipográficos não relacionados com a interpretação das informações farmacogenéticas. Após esta correção inicial, foi realizada uma segunda análise em que ambas as investigadoras discutiram as discrepâncias, variável a variável, até alcançar um consenso. Quando necessário, as divergências foram resolvidas pelo terceiro investigador (F.F.L). A partir daqui, trabalhou-se num único ficheiro final que resultou da análise conjunta das duas investigadoras e da resolução das discrepâncias.

De modo a facilitar comparações globais entre duas fontes de informação, foi criada uma escala de pontuação, que representa a qualidade da informação farmacogenética. Esta escala inclui 2 itens gerais referentes aos *labels* e 9 itens específicos por subgrupo. A cada item foi atribuído 0 pontos ou 1 ponto, dependendo da presença de informação relevante das informações apresentadas nos *labels* (0 se não for relevante e 1 se a informação mencionada pode ser utilizada com precisão).

Desta análise foi removido o subgrupo “variações genéticas”, uma vez que não é possível retirar uma informação precisa. A Tabela 9 apresenta os itens para os quais foi atribuído 1 ponto.

**Tabela 9. Lista de itens definidos para criar uma escala de pontuação da qualidade da informação farmacogenética**

<b>Itens gerais referentes aos <i>labels</i></b>	<b>Pontos</b>
a) O <i>label</i> apresenta uma secção ou subsecção dedicada à informação de doentes com polimorfismos no metabolismo mediado pelo CYP.	1
b) O <i>label</i> faculta critérios que permitem identificar os doentes que devem ser testados para o fenótipo do metabolismo polimórfico.	1
<b>Itens específicos por subgrupo (PMs, IMs e UMs)</b>	<b>Pontos</b>
c) O <i>label</i> faculta dados quantitativos da atividade enzimática do CYP no subgrupo.	1
d) O <i>label</i> faculta dados sobre a prevalência do subgrupo.	1
e) O <i>label</i> faculta dados quantitativos da prevalência do subgrupo.	1
f) O <i>label</i> faculta parâmetros farmacocinéticos do subgrupo	1
g) Todos os valores dos parâmetros farmacocinéticos do subgrupo facultados no <i>label</i> são quantitativos	1
h) O <i>label</i> faculta ação recomendada de forma não ambígua para o subgrupo ou refere explicitamente que não é necessária nenhuma ação.	1
i) O <i>label</i> faculta recomendação quantitativa para ajuste de dose no subgrupo.	1
j) O <i>label</i> contraindica explicitamente a administração do medicamento no subgrupo	1

k) O <i>label</i> especifica o sinal ou sintoma que deve ser monitorizado no subgrupo	1
---------------------------------------------------------------------------------------	---

As ações recomendadas nos subgrupos de metabolizadores polimórficos, tanto nos US labels como nos RCMs, foram consideradas não ambíguas quando as mesmas se enquadravam numa das categorias utilizadas por Conrado *et al.*, nomeadamente, monitorização clínica, ajuste de dose ou seleção de medicamentos alternativos. (9) A informação acerca da necessidade ou não de uma ação específica foi considerada completa se essa mesma ação não era ambígua ou se era explicitamente referido que nenhuma ação em particular era necessária no subgrupo. Adicionalmente, as recomendações não ambíguas foram consideradas aplicáveis e, conseqüentemente, passíveis de serem integradas nos CDSSs se obedecerem a um dos critérios definidos nos pontos i), j) ou k) da escala de pontuação da qualidade da informação farmacogenética (Tabela 9).

### 3.4 Análise estatística

A análise no ficheiro final foi realizada com recurso ao cálculo do coeficiente de *prevalence-adjusted bias-adjusted kappa* (PABAK) (63) utilizando Winpepi (<http://www.brixtonhealth.com/pepi4windows.html>) (64), para avaliar a concordância entre avaliadores (*interrater agreement*).

A análise foi realizada com recurso a estatística descritiva para resumir as informações farmacogenéticas e as recomendações indicadas nos US labels e RCMs para cada par de fármaco-biomarcador CYP. As variáveis qualitativas foram descritas através de frequências absolutas (n) e relativas (%). No que se refere a variáveis quantitativas, foram determinadas medidas de tendência central e medidas de dispersão, utilizando a média e o desvio-padrão ou a mediana, percentil 25 e percentil 75, consoante a distribuição destas seja simétrica ou assimétrica, respetivamente.

Para analisar a associação entre variáveis (análise bivariada), recorreu-se a testes não paramétricos, nomeadamente, o teste do Qui-quadrado de Pearson e o

teste de Mann-Whitney. Como poderiam haver diferenças no número de possíveis fenótipos para cada CYP, foi utilizado o teste emparelhado (Wilcoxon Signed Ranks Test) para comparar 1) o número de subgrupos mencionados nos US labels e nos RCMs, as suas prevalências e os respetivos parâmetros farmacocinéticos e 2) a pontuação da qualidade da informação farmacogenética obtida pelas duas fontes.

A análise estatística foi efetuada com recurso ao *software Statistical Package for the Social Sciences*, SPSS versão 20. Foi considerada diferença estatisticamente significativa nas análises comparativas entre as duas fontes o valor de probabilidade de  $p < 0,05$ .

## 4. Resultados

### 4.1 Caracterização dos pares fármaco-biomarcador CYP

No dia 10 de junho de 2014, altura em que se acedeu à tabela da FDA (34), faziam parte da mesma, um total de 56 pares fármaco-biomarcador CYP. Desta lista inicial, foram excluídos 12 fármacos: 2 (3,6%) correspondiam a fármacos com mais do que uma substância ativa e 10 (17,9%) correspondiam a fármacos não comercializados na UE. Deste modo, foram incluídos no estudo 44 pares fármaco-biomarcador CYP (Tabela 10), o que resultou na análise de 44 US labels e 44 RCMs. Destes 44 RCMs, 38 foram retirados do *site* do MHRA e 6 do *site* da EMA, nomeadamente, os RCMs correspondentes às seguintes substâncias ativas:

- Aripiprazol
- Clopidogrel
- Prasugrel
- Ticagrelor
- Voriconazol
- Vortioxetina

Tabela 10. Pares fármaco-biomarcador CYP retirados da tabela da FDA<sup>c</sup>

Número	Fármaco	Área terapêutica	Biomarcador CYP
1	Amitriptilina	Psiquiatria	CYP2D6
2	Aripiprazol	Psiquiatria	CYP2D6
3	Atomoxetina	Psiquiatria	CYP2D6
4	Carisoprodol	Reumatologia	CYP2C19
5	Carvedilol	Cardiologia	CYP2D6
6	Celecoxib	Reumatologia	CYP2C9
7	Cevimelina	Dentária	CYP2D6

8	Citalopram (1)	Psiquiatria	CYP2C19
9	Citalopram (2)	Psiquiatria	CYP2D6
10	Clobazam	Neurologia	CYP2C19
11	Clomipramina	Psiquiatria	CYP2D6
12	Clopidogrel	Cardiologia	CYP2C19
13	Clozapina	Psiquiatria	CYP2D6
14	Codeína	Anestesiologia	CYP2D6
15	Desipramina	Psiquiatria	CYP2D6
16	Dexlansoprazol (1)	Gastroenterologia	CYP2C19
17	Dexlansoprazol (2)	Gastroenterologia	CYP1A2
18	Dextrometorfano e Quinidina	Neurologia	CYP2D6
19	Diazepam	Psiquiatria	CYP2C19
20	Doxepina	Psiquiatria	CYP2D6
21	Drospirenona e etinilestradiol	Ginecologia, Dermatologia	CYP2C19
22	Esomeprazol	Gastroenterologia	CYP2C19
23	Fluoxetina	Psiquiatria	CYP2D6
24	Flurbiprofeno	Reumatologia	CYP2C9
25	Fluvoxamina	Psiquiatria	CYP2D6
26	Galantamina	Neurologia	CYP2D6
27	lloperidona	Psiquiatria	CYP2D6
28	Imipramina	Psiquiatria	CYP2D6
29	Lansoprazol	Gastroenterologia	CYP2C19
30	Metoprolol	Cardiologia	CYP2D6
31	Modafinil	Psiquiatria	CYP2D6

32	Nefazodona	Psiquiatria	CYP2D6
33	Nortriptilina	Psiquiatria	CYP2D6
34	Omeprazol	Gastroenterologia	CYP2C19
35	Pantoprazol	Gastroenterologia	CYP2C19
36	Paroxetina	Psiquiatria	CYP2D6
37	Perfenazina	Psiquiatria	CYP2D6
38	Pimozida	Psiquiatria	CYP2D6
39	Prasugrel	Cardiologia	CYP2C19
40	Propafenona	Cardiologia	CYP2D6
41	Propranolol	Cardiologia	CYP2D6
42	Protriptilina	Psiquiatria	CYP2D6
43	Quinidina	Cardiologia	CYP2D6
44	Rabeprazol	Gastroenterologia	CYP2C19
45	Risperidona	Psiquiatria	CYP2D6
46	Terbinafina	Doenças infecciosas	CYP2D6
47	Tetrabenazina	Neurologia	CYP2D6
48	Tioridazina	Psiquiatria	CYP2D6
49	Ticagrelor	Cardiologia	CYP2C19
50	Tolterodina	Genito-urinário	CYP2D6
51	Tramadol	Analgésico	CYP2D6
52	Trimipramina	Psiquiatria	CYP2D6
53	Venlafaxina	Psiquiatria	CYP2D6
54	Voriconazol	Doenças infecciosas	CYP2C19
55	Vortioxetina	Neurologia	CYP2D6
56	Varfarina	Cardiologia e	CYP2C9

		Hematologia	
--	--	-------------	--

<sup>c</sup> Nota: As linhas a sombreado correspondem aos pares fármaco-biomarcador CYP excluídos da análise por um dos dois critérios de exclusão.

Quanto às enzimas envolvidas, 29 (65,9%) correspondiam ao CYP2D6, 12 (27,3%) ao CYP2C19 e 3 (6,8%) ao CYP2C9 (Tabela 11).

**Tabela 11. CYPs envolvidos na análise**

Subgrupo do CYP	Frequência absoluta	Frequência relativa (%)
CYP2C19	12	27,3
CYP2C9	3	6,8
CYP2D6	29	65,9
Total	44	100,0

A tabela 12 apresenta o número de *labels* estratificado pela área terapêutica. A área terapêutica que surgiu com maior frequência foi o sistema nervoso (N – n=25), seguido pelo aparelho digestivo e metabolismo (A – n=5), sangue e órgãos hematopoiéticos (B – n=4) e aparelho cardiovascular (C – n=4).

**Tabela 12. Número de *labels* e estratificado pela área terapêutica**

Código ATC de 1º nível	Frequência absoluta	Frequência relativa (%)
A – Aparelho digestivo e metabolismo	5	11,4
B – Sangue e órgãos hematopoiéticos	4	9,1
C – Aparelho cardiovascular	4	9,1

D – Medicamentos e produtos dermatológicos	1	2,3
G – Aparelho genito-urinário e hormonas sexuais	1	2,3
J – Anti-infecciosos gerais para uso sistémico	1	2,3
M – Sistema músculo-esquelético	2	4,5
N – Sistema nervoso	25	56,8
R – Aparelho respiratório	1	2,3
<b>TOTAL</b>	<b>44</b>	<b>100,0</b>

## 4.2 Concordância entre avaliadores

Os valores de PABAK foram interpretados de acordo com as diretrizes de Kappa facultadas por Landis e Koch: 0,81 – 1,00: concordância quase perfeita; 0,61 – 0,80: concordância substancial; 0,41 – 0,60: concordância moderada; 0,21 – 0,40: concordância razoável; e 0,01 – 0,20: concordância ligeira. (63)

A concordância (*interrater agreement*) da extração dos dados entre as duas avaliadoras resultou num PABAK médio de 0,98 (desvio-padrão ( $\sigma$ ) = 0,06) para os RCMs da UE e 0,96 ( $\sigma=0,07$ ) para os US labels dos EUA. Em 43 RCMs (97,73%) e 43 US labels (97,73%) foi obtida uma “concordância quase perfeita”. Apenas em um RCM, referente ao fármaco ticagrelor, a concordância entre as avaliadoras foi “substancial” (PABAK=0,62), pois uma das avaliadoras (A.R.) considerou que a informação farmacogenética deveria ser alocada no subgrupo “metabolizador fraco”, ao passo que a outra avaliadora (J.R.P) considerou que a mesma informação pertencia ao subgrupo “variações genéticas”. Após discussão e acordo entre as duas avaliadoras, concluiu-se que ambos os subgrupos deveriam ser considerados. Esta decisão baseou-se no facto do texto facultar informação tanto para metabolizadores fracos (“doentes com um ou mais alelos com perda de função do CYP2C19”) como

para doentes com alterações genéticas no citocromo em causa (“genótipo de CYP2C19”). O mesmo ocorreu na análise de um dos US labels, relativo ao fármaco varfarina, em que a concordância alcançada foi “substancial” (PABAK=0,61). Neste caso, a avaliadora A.R. considerou que a informação pertencia ao subgrupo “metabolizadores fracos”, enquanto a avaliadora J.R.P considerou que a mesma era referente ao subgrupo “variações genéticas”. No final e após discussão, ambas as avaliadoras concordaram que toda a informação farmacogenética era referente ao subgrupo “metabolizadores fracos” (ex: “Os alelos variantes, CYP2C9\*2 e CYP2C9\*3, resultam na redução in vitro da 7-hidroxilação mediada pelo CYP2C9 da S-varfarina”). A tabela 13 inclui os valores de PABAK para cada substância ativa avaliada em RCMs e US labels.

**Tabela 13. Valores de PABAK para cada substância ativa avaliada em RCMs e US labels**

Nº	Substância ativa	EU PABAK	US PABAK
1	Amitriptilina	1,00	0,94
2	Aripirazol	0,97	1,00
3	Atomoxetina	1,00	1,00
4	Carvedilol	1,00	1,00
5	Celecoxib	1,00	0,97
6	Citalopram (1)	1,00	0,97
7	Citalopram (2)	1,00	1,00
8	Clobazam	1,00	1,00
9	Clomipramina	1,00	0,94
10	Clopidogrel	1,00	1,00
11	Clozapina	0,88	1,00

12	Codeína	1,00	1,00
13	Diazepam	1,00	1,00
14	Doxepina	1,00	0,94
15	Esomeprazol	1,00	0,89
16	Fluoxetina	1,00	1,00
17	Flurbiprofeno	1,00	1,00
18	Fluvoxamina	1,00	1,00
19	Galantamina	0,97	1,00
20	Imipramina	1,00	0,94
21	Lansoprazol	1,00	0,88
22	Metoprolol	1,00	1,00
23	Modafinil	1,00	0,94
24	Nortriptilina	0,94	0,94
25	Omeprazol	1,00	0,94
26	Pantoprazol	1,00	0,91
27	Paroxetina	1,00	1,00
28	Perfenazina	1,00	0,97
29	Pimozida	1,00	0,97
30	Prasugrel	1,00	0,90
31	Propafenona	1,00	0,88
32	Propranolol	1,00	1,00
33	Rabeprazol	1,00	0,94
34	Risperidona	1,00	1,00

35	Terbinafina	1,00	1,00
36	Tetrabenazina	1,00	1,00
37	Ticagrelor	0,62	1,00
38	Tolterodina	0,97	1,00
39	Tramadol	1,00	1,00
40	Trimipramina	1,00	0,97
41	Venlafaxina	0,97	1,00
42	Voriconazol	1,00	1,00
43	Vortioxetina	0,97	1,00
44	Varfarina	1,00	0,61
<b>Média</b>		0,98	0,96
<b><math>\sigma</math></b>		0,06	0,07
<b>Mínimo</b>		0,62	0,61

Tendo em consideração a média dos valores de PABAK, tanto para os RCMs como para os US labels (0,98 e 0,96, respetivamente), verificou-se nesta análise uma concordância quase perfeita entre avaliadores. Assim sendo, os resultados apresentados ao longo deste trabalho serão considerados robustos.

### 4.3 Estrutura dos RCMs e US labels analisados

Dos 44 RCMs analisados, 17 RCMs não apresentaram referência a nenhum dos quatro subgrupos metabólicos (PM, IM, UM e/ou “variações genéticas”), pelo que estes 17 RCMs não foram considerados para as perguntas gerais do questionário. Assim, dos 27 RCMs analisados quanto à sua estrutura, um total de 11 (40,7%) apresentava uma secção ou subsecção específica para incluir a informação farmacogenética. Por outro lado, 2 US labels dos 44 US labels analisados não apresentaram referência a nenhum dos quatro subgrupos metabólicos, nomeadamente, os US labels referentes ao diazepam e à terbinafina. Do total de 42 US labels, 22 (52,4%) apresentavam uma secção ou subsecção dedicada à informação farmacogenética. A análise da estrutura dos *labels* incluídos no estudo encontra-se na tabela 14. Desta análise, foi possível concluir que existe uma diferença estatisticamente significativa a favor dos EUA (qui-quadrado  $p=0,015$ ).

**Tabela 14. Análise da estrutura dos RCMs e US labels incluídos no estudo**

Estrutura dos RCMs e US labels	RCMs		US labels	
	Frequência absoluta	Frequência relativa (%)	Frequência absoluta	Frequência relativa (%)
Presença de secção ou subsecção no <i>label</i>	11	40,7	22	47,6
Ausência de secção ou subsecção no <i>label</i>	16	59,3	20	52,4
Total de <i>labels</i> incluídos na análise da estrutura	27	100	42	100
Total de <i>labels</i> incluídos no estudo	44		44	

#### 4.4 Completude dos RCMs e US labels analisados

A completude dos RCMs e US labels analisados neste estudo compreende as informações farmacogenéticas referente a metabolizadores polimórficos do CYP450 incluídas nos *labels* e que facultam dados adicionais sobre o genótipo e/ou o fenótipo, tais como dados farmacocinéticos, dados de prevalência ou da atividade enzimática, entre outros. As variáveis abrangidas na análise da completude dos RCMs e US labels encontram-se incluídas nas tabelas 15 e 16 com as respetivas frequências absolutas e relativas do número de *labels* que incluem tais variáveis para os três subgrupos metabólicos – PM, IM e UM.

No que diz respeito à categoria “variações genéticas”, esta não se encontra incluída na tabela por não corresponderem a um fenótipo em particular. Neste caso, dos 44 RCMs e 44 US labels incluídos na análise, 3 (6,8%) RCMs e 2 (4,5%) US labels, respetivamente, apresentavam referência a variações genéticas no CYP450 sem especificar o fenótipo. Uma vez que este subgrupo não especifica o fenótipo do metabolismo mediado pelo CYP, automaticamente, a referência ao subgrupo é realizada de forma não padronizada, tanto nos 3 RCMs como nos 2 US labels. Consequentemente, também não é especificada em nenhum dos casos a atividade enzimática nem a prevalência do subgrupo. Em relação aos parâmetros farmacocinéticos, dos 3 RCMs com referência a variações genéticas, apenas 1 (33,3%) apresentava dados sobre parâmetros farmacocinéticos. Por sua vez, este RCM apresentava os parâmetros de forma qualitativa. Dos 2 US labels com referência a variações genéticas, apenas um deles facultava dados sobre parâmetros farmacocinéticos e de forma semelhante ao RCM os parâmetros estavam expressos qualitativamente. Nenhum dos 2 US labels apresentava informação sobre ações específicas a ter em consideração neste subgrupo. No caso dos 3 RCMs, 2 (66,7%) também não incluíam qualquer informação sobre a necessidade de uma ação específica e 1 (33,3%) RCM apenas facultou uma ação pouco específica e concreta, pelo que não resultou em nenhuma recomendação para ajuste de dose, indicação de uma alternativa terapêutica ou monitorização dos doentes.

**Tabela 15. Frequência das variáveis de completude incluídas nos RCMs e US labels analisados por cada subgrupo metabólico (PM, IM, UM) e por label**

Variável analisada por subgrupo				
Metabolizadores fracos	RCM		US label	
	n	PM, n (%)	n	PM, n (%)
1. Nº de <i>labels</i> que faz referência ao subgrupo	44	25 (56,8%)	44	39 (88,6%)
2. Nº de <i>labels</i> que faz referência ao subgrupo de forma padronizada	25	22 (88,0%)	39	38 (97,4%)
3. Nº de <i>labels</i> com dados quantitativos sobre a atividade enzimática do subgrupo	25	0	39	0
4. Nº de <i>labels</i> que facultam informação sobre a prevalência do subgrupo	25	11 (44,0%)	39	25 (64,1%)
5. Nº de <i>labels</i> com dados quantitativos sobre a prevalência do subgrupo	11	11 (100%)	25	25 (100%)
6. Nº de <i>labels</i> que facultam informação sobre parâmetros farmacocinéticos	25	20 (80,0%)	39	35 (89,7%)
7. Nº de <i>labels</i> com pelo menos um parâmetro farmacocinético facultado de forma quantitativa	20	13 (65,0%)	35	21 (60,0%)
8. Nº de <i>labels</i> que contêm informação sobre a necessidade de modificar a estratégia terapêutica	25	12 (48,0%)	39	17 (43,6%)
Metabolizadores intermediários	RCM		US label	
	n	IM, n (%)	n	IM, n (%)
1. Nº de <i>labels</i> que faz referência ao subgrupo	44	1 (2,3%)	44	6 (13,6%)
2. Nº de <i>labels</i> que faz referência ao subgrupo de forma padronizada	1	1 (100%)	6	6 (100%)

3. Nº de <i>labels</i> com dados quantitativos sobre a atividade enzimática do subgrupo	1	0	6	0
4. Nº de <i>labels</i> que facultam informação sobre a prevalência do subgrupo	1	0	6	0
5. Nº de <i>labels</i> com dados quantitativos sobre a prevalência do subgrupo	0	0	0	0
6. Nº de <i>labels</i> que facultam informação sobre parâmetros farmacocinéticos	1	1 (100%)	6	3 (50%)
7. Nº de <i>labels</i> com pelo menos um parâmetro farmacocinético facultado de forma quantitativa	1	1 (100%)	3	2 (66,6%)
8. Nº de <i>labels</i> que contêm informação sobre a necessidade de modificar a estratégia terapêutica	1	0	6	1 (16,7%)
<b>Metabolizadores ultra rápidos</b>	<b>RCM</b>		<b>US label</b>	
	<b>n</b>	<b>UM, n (%)</b>	<b>n</b>	<b>UM, n (%)</b>
1. Nº de <i>labels</i> que faz referência ao subgrupo	44	3 (6,8%)	44	2 (4,5%)
2. Nº de <i>labels</i> que faz referência ao subgrupo de forma padronizada	3	3 (100%)	2	2 (100%)
3. Nº de <i>labels</i> com dados quantitativos sobre a atividade enzimática do subgrupo	3	0	2	0
4. Nº de <i>labels</i> que facultam informação sobre a prevalência do subgrupo	3	1 (33,3%)	2	1 (50%)
5. Nº de <i>labels</i> com dados quantitativos sobre a prevalência do subgrupo	1	1 (100%)	1	1 (100%)
6. Nº de <i>labels</i> que facultam informação sobre parâmetros farmacocinéticos	3	3 (100%)	2	2 (100%)
7. Nº de <i>labels</i> com pelo menos um parâmetro farmacocinético facultado de forma quantitativa	3	0	2	1 (50,0%)
8. Nº de <i>labels</i> que contêm informação sobre a necessidade de modificar a estratégia	3	1 (33,3%)	2	1 (50,0%)

terapêutica				
Variável analisada por label				
	n	RCM, n (%)	n	US label, n (%)
1. Nº de <i>labels</i> que facultam informação sobre a existência de um teste farmacogenético	27	1 (3,7%)	42	3 (7,1%)
2. Nº de <i>labels</i> que contêm o nome do teste farmacogenético	1	0	3	0
3. Nº de <i>labels</i> que apresenta critérios para a realização do teste farmacogenético	27	0	42	3 (7,1%)

Na tabela 15, a análise das variáveis gerais de completude por *label* iniciou-se com um total de 27 RCMs e 42 US labels, pois dos 44 inicialmente incluídos no estudo, 17 RCMs e 2 US labels, respetivamente, não apresentaram referência a nenhum dos quatro subgrupos metabólicos (PM, IM, UM e/ou “variações genéticas”) e como tal não eram consideradas para as perguntas gerais do questionário. Dos 27 RCMs, nenhum providenciou os critérios que indicam quais os doentes que devem ser testados para avaliar o fenótipo ou genótipo de metabolização. Nos US labels, um total de 3 US labels (7,1%) incluía recomendações sobre quais os doentes que devem ser testados.

Quanto à inclusão de informação sobre a estratégia terapêutica a adotar nos subgrupos metabólicos, existiam informações completas (ação não ambígua, manutenção da terapêutica original ou ação inespecífica) em:

- 12 (48,0%) RCMs dos 25 com referência aos metabolizadores fracos;
- 15 (38,5%) US labels dos 39 com referência aos metabolizadores fracos;
- 1 (16,7%) US label dos 6 com referência aos metabolizadores intermediários;
- 1 (33,3%) RCM dos 3 com referência aos metabolizadores ultra rápidos;
- 1 (50,00%) US label dos 2 com referência aos metabolizadores ultra rápidos.

Através de uma análise emparelhada de RCMs e US labels análogos, foi observada uma diferença significativa no número de subgrupos metabólicos referidos nos RCMs e US labels (Wilcoxon Signed Ranks Test  $p=0,001$ ), com 90,9% dos US labels a facultar informações para pelo menos um subgrupo metabólico em comparação com 56,8% dos RCMs (Tabela 16). Apenas 19 RCMs faziam referência ao mesmo número de subgrupos metabólicos quando comparado aos seus US labels análogos. Existe um total de 4 (9,1%) US labels e 19 (43,2%) RCMs que não inclui nenhum dos três subgrupos referidos, o qual abrange os 2 US labels com referência a nenhuma das quatro categorias e 2 US labels pertencentes à categoria “variações genéticas”, e os 17 RCMs com referência a nenhuma das categorias e 2 pertencentes à categoria “variações genéticas” (o outro RCM – ticagrelor – com referência à categoria “variações genéticas” incluía ao mesmo tempo referência aos PM, pelo que se encontra contabilizado nos 2 RCMs com referência a 2 subgrupos).

A informação acerca da prevalência de cada subgrupo metabólico também diferiu significativamente entre as duas fontes de informação analisadas (Wilcoxon Signed Ranks Test  $p=0,002$ ). Nenhuma das fontes facultou a prevalência para todos os três subgrupos metabólicos. Dados de prevalência para pelo menos um dos subgrupos foram facultados em 59,1% dos US labels e 25,0% dos RCMs (Tabela 16).

Também se observou uma diferença estatisticamente significativa na informação sobre os parâmetros farmacocinéticos facultada pelas duas fontes (Wilcoxon Signed Ranks Test  $p=0,001$ ). 81,8% dos US labels e apenas 47,7% dos RCMs apresentavam dados de farmacocinética para pelo menos um subgrupo metabólico. Destes, apenas 1 RCM continha dados farmacocinéticos para dois subgrupos metabólicos, enquanto nenhum US label continha esta mesma informação para dois subgrupos diferentes (Tabela 16).

**Tabela 16. Análise comparativa entre US labels e RCMs relativamente às variáveis de completude facultadas para os três subgrupos metabólicos (PMs, IMs e UMs) (n=44)**

	US labels, n (%)	RCMs, n (%)	p-valor <sup>d</sup>
<b>Nº de subgrupos referidos</b>			0,001
0	4 (9,1%)	19 (43,2%)	
1	34 (77,3%)	22 (50,0%)	
2	5 (11,4%)	2 (4,5%)	
3	1 (2,3%)	1 (2,3%)	
<b>Nº de subgrupos com dados de prevalência</b>			0,002
0	18 (40,9%)	33 (75,0%)	
1	26 (59,1%)	10 (22,7%)	
2	-	1 (2,3%)	
3	-	-	
<b>Nº de subgrupos com parâmetros FC</b>			0,001
0	8 (18,2)	23 (52,3%)	
1	33 (75,0%)	19 (43,2%)	
2	2 (4,5%)	1 (2,3%)	
3	1 (2,3%)	1 (2,3%)	

<sup>d</sup> Wilcoxon Signed Ranks Test

## 4.5 Aplicabilidade dos RCMs e US labels analisados

Quanto à aplicabilidade das informações farmacogenéticas nos RCMs e US labels durante a prescrição, foi possível constatar que apenas 6 (24,0%) RCMs dos 25 RCMs com menção aos metabolizadores fracos continham informação sobre ações necessárias neste subgrupo em específico, nomeadamente, ajuste de dose, contra-indicação/advertência ou monitorização do doente e um total de 12 (30,8%) US labels dos 39 com referência aos metabolizadores fracos também apresentavam uma ação específica a aplicar. Ainda de referir que outros 6 (24,0%) RCMs dos 25 RCMs indicavam especificamente que nenhuma ação era necessária para os metabolizadores fracos, traduzindo-se igualmente numa informação relevante para a prescrição. No entanto 12 RCMs (48,0%) não apresentavam nenhuma informação sobre ações a tomar e 1 RCM (4,0%) indicava a existência de dados insuficientes em metabolizadores fracos. No que diz respeito aos 39 US labels, 3 (7,7%) indicavam explicitamente que os metabolizadores fracos não necessitavam de uma ação em particular, 22 (56,4%) não apresentavam qualquer informação sobre a necessidade de uma ação diferente em comparação com a restante população e 2 (5,1%) davam referência a uma ação ou ações ambíguas. Estas recomendações ambíguas não são úteis na prática clínica durante a prescrição e encontram-se identificadas separadamente na tabela 17.

Analisando cada uma das três ações específicas (ajuste de dose, contra-indicação/advertência e monitorização dos doentes), foi possível verificar que dos 6 RCMs que continham informação sobre ações específicas que eram necessárias nos metabolizadores fracos, 5 RCMs apresentavam recomendações para ajuste de dose e 1 RCM apresentava a recomendação de monitorizar os metabolizadores fracos. Por outro lado, dos 12 US labels com informação sobre ações específicas a considerar em metabolizadores fracos, 10 US labels apresentavam recomendações para ajuste de dose, 1 US label contra-indicava ou não recomendava a administração do medicamento e 1 US label recomendava a monitorização dos metabolizadores fracos. Dos 5 RCMs com recomendações para o ajuste de dose, 2 (40,0%) RCMs apresentavam esta recomendação de forma quantitativa e 3 (60,0%) de forma ambígua (Tabela 17). Dos 10 US labels com recomendações para o ajuste de dose em metabolizadores fracos, estas mesmas recomendações eram ambíguas

em 1 (10,0%) US label (Tabela 17) e quantitativas em 9 (90,0%) US labels. Quanto à monitorização dos metabolizadores fracos, o único RCM que recomenda a monitorização destes doentes, não especifica quais os sinais ou sintomas que devem ser monitorizados, apenas indica que os metabolizadores fracos devem ser cuidadosamente monitorizados durante o início da terapêutica (Tabela 17). Pelo contrário, o único US label que recomenda a monitorização, especifica quais os sinais ou sintomas que devem ser monitorizados em metabolizadores fracos.

O único RCM com referência aos metabolizadores intermediários de entre os 44 RCMs analisados, não possuía qualquer informação sobre ações específicas que devem ser tidas em consideração em metabolizadores intermediários. O mesmo se sucedeu em 5 (83,3%) US labels de entre os 6 com referência aos metabolizadores intermediários. No entanto, verificou-se a existência de 1 (16,7%) US label que facultava informação sobre ações específicas neste subgrupo, nomeadamente, sobre ajuste de dose.

Dos 3 RCMs que faziam referência aos metabolizadores ultra rápidos de entre os 44 inicialmente analisados, apenas 1 (33,3%) apresentava uma ação específica a ser aplicada neste subgrupo. No caso dos 2 US labels com menção aos metabolizadores ultra rápidos de entre os 44 inicialmente analisados, apenas 1 (50,0%) facultava informação sobre uma ação específica a considerar neste subgrupo de metabolizadores polimórficos. Em ambos os casos, a ação específica facultada era a recomendação para ajuste de dose. No caso do RCM, a recomendação era ambígua (Tabela 17). Já no caso do US label, a recomendação para ajuste de dose era qualitativa.

Na categoria “variações genéticas”, apenas 1 RCM, de entre os 3 com referência a fenótipos e/ou genótipos no geral, incluía informação sobre a necessidade de modificar a estratégia terapêutica, no entanto de forma ambígua (Tabela 17), pelo que não resultou em nenhuma recomendação para ajuste de dose, contra-indicação/advertência ou monitorização dos doentes.

Quanto ao critério para identificar os doentes que devem ser testados para avaliar o fenótipo ou genótipo, dos 3 US labels que apresentavam critérios, um incluía

o critério de forma ambígua, pelo que não apresenta aplicabilidade na prática clínica. Este critério encontra-se, por sua vez, transcrito na tabela 17.

**Tabela 17. Exemplos de recomendações ambíguas em US labels e RCMs analisados**

<b>Variável</b>	<b>Caracterização do label</b>	<b>Recomendação ambígua</b>
Ação inespecífica	UE Varfarina Variações genéticas	<i>“Se for conhecida uma associação familiar com este polimorfismo, é necessária uma especial atenção”</i>
	EUA Flurbiprofeno PM	<i>“O flurbiprofeno deve ser administrado com precaução em doentes que são ou possam ser metabolizadores fracos do CYP2C9 com base no histórico/experiência anterior com outros substratos do CYP2C9 (tais como, varfarina e fenitoína) (...)”</i>
	EUA Fluvoxamina PM	<i>“É recomendada precaução em doentes que apresentam níveis reduzidos de atividade do CYP2D6 (...)”</i>
Ajuste de dose ambíguo	UE Atomoxetina PM	<i>“Para os doentes com genótipo de metabolizador fraco conhecido, deve ser considerada uma dose inicial mais baixa e um aumento da dose mais lento”</i>
	UE Clobazam PM	<i>“Pode ser necessário um ajuste de dose do clobazam, por exemplo, dose inicial reduzida com aumento gradual da dose”</i>
	UE Vortioxetina	<i>“Tal como para todos os doentes, pode ser considerada um ajuste da dose dependendo da</i>

	PM e UM	<i>resposta individual do doente</i>
	EUA Clozapina PM	<i>“Pode ser necessária a redução da dose em doentes que são metabolizadores fracos do CYP2D6”</i>
Contraindicação ou advertência da administração	EUA Clopidogrel PM	<i>“Deve ser considerado um tratamento ou estratégias terapêuticas alternativas em doentes identificados como sendo metabolizadores fracos do CYP2C19”</i>
Monitorização ambígua	UE Carvedilol PM	<i>“Os doentes conhecidos como sendo metabolizadores fracos da debrisoquina devem ser cuidadosamente monitorizados”</i>
Critério ambíguo para a genotipagem	EUA Perfenazina	<i>“A fenotipagem da população idosa previamente à terapêutica antipsicótica pode identificar os doentes em risco de eventos adversos”</i>

Foram detetadas diferenças significativas no número de recomendações não ambíguas e aplicáveis (critérios i, j ou k da tabela 9) para a individualização da dose em doentes com fenótipos resultantes de CYPs polimórficos (Wilcoxon Signed Ranks Test  $p=0,004$ ), sendo que 25% dos US labels e apenas 4,5% dos RCMs facultaram alguma destas recomendações (Tabela 18). Um total de 35 US labels apresentavam o mesmo número de recomendações aplicáveis aos RCMs análogos e um total de 9 US labels incluíam um maior número de recomendações com aplicabilidade na prescrição terapêutica quando comparado aos RCMs análogos. Assim sendo, as recomendações aplicáveis foram observadas com maior frequência nos US labels.

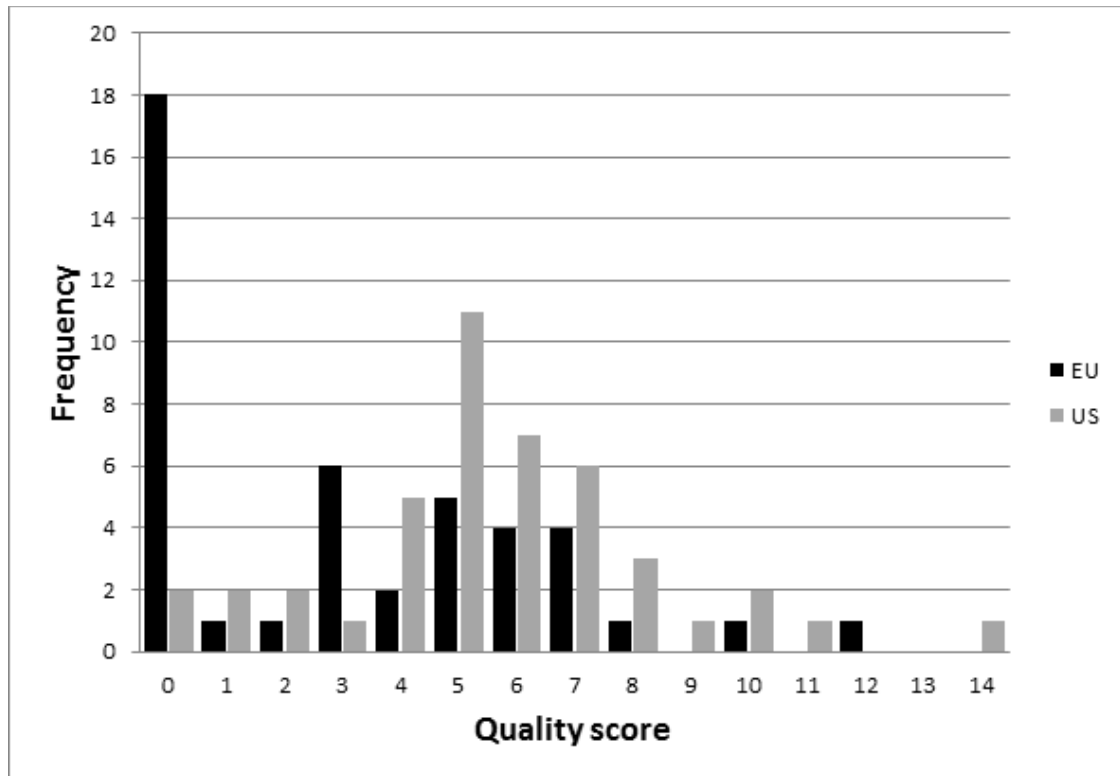
**Tabela 18. Número de subgrupos com recomendações não ambíguas e aplicáveis para inclusão nos CDSSs e úteis durante a prescrição**

	US labels, n (%)	RCMs, n (%)	p-valor <sup>d</sup>
<b>Nº de subgrupos com recomendações aplicáveis</b>			0,004
0	33 (75,0%)	42 (95,5%)	
1	10 (22,7%)	2 (4,5%)	
2	1 (2,3%)	-	
3	-	-	

<sup>d</sup> Wilcoxon Signed Ranks Test

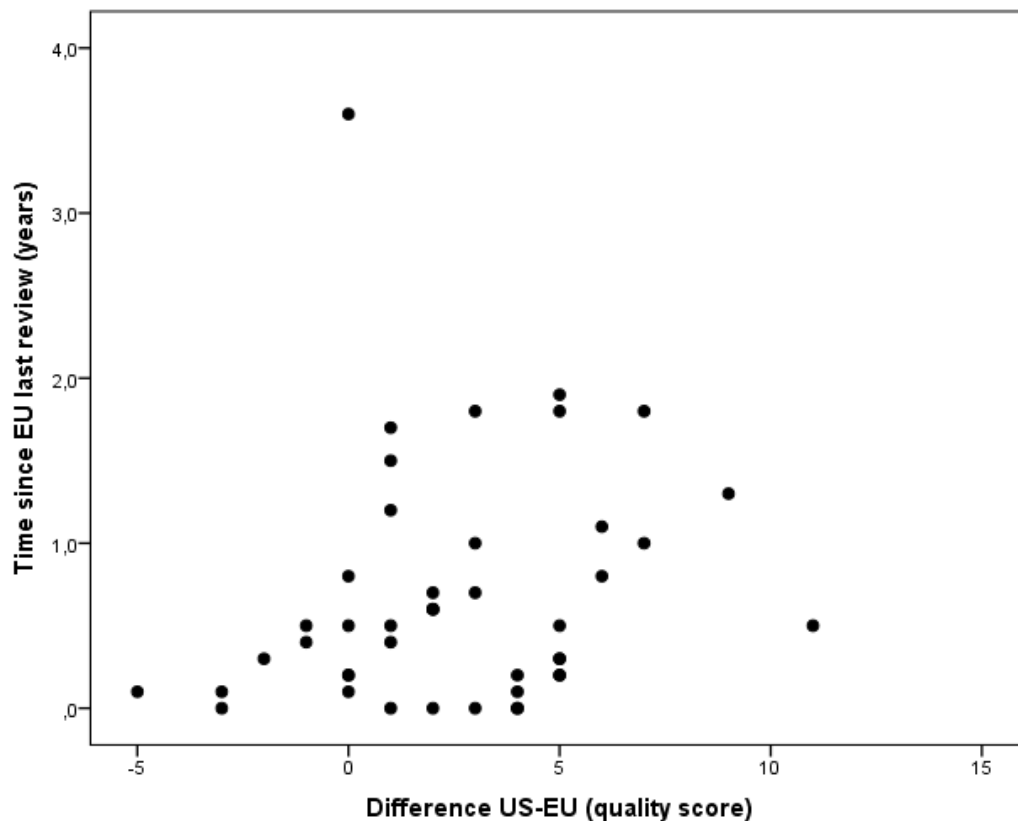
#### 4.6 Índice de qualidade da informação farmacogenética nos labels

Os resultados da aplicação da escala de pontuação da informação farmacogenética (Tabela 9) deram origem a diferenças estatisticamente significativas (Wilcoxon Signed Ranks Test  $p < 0,001$ ) entre as duas fontes de informação. A pontuação dos US labels representou uma mediana de 5 pontos (máximo = 14), enquanto a mediana dos RCMs foi de 3 pontos (máximo = 12). Existiram no total 18 RCMs com uma pontuação de zero, ao passo que apenas 2 US labels atingiram uma pontuação igual a zero. 32 US labels apresentaram uma pontuação mais elevada do que os RCMs correspondentes, 6 obtiveram a mesma pontuação, e apenas 6 RCMs ostentaram uma pontuação maior do que os US labels análogos (Figura 1).



**Figura 1. Distribuição da frequência absoluta dos índices de qualidade da informação farmacogenética obtida nos RCMs (EU) e nos US labels (US).**

Neste estudo, foi ainda possível observar uma tendência na aproximação da pontuação dos RCMs atualizados mais recentemente à pontuação dos US labels análogos, ou mesmo uma superioridade em relação à pontuação dos US labels análogos (Figura 2). No entanto, esta tendência não se traduz numa correlação significativa (Pearson correlation  $p=0,228$ ). Tal significa que mesmo os RCMs com menos de um ano desde a última revisão apresentam uma pontuação baixa.



**Figura 2. Diferença na pontuação entre os US labels e os RCMs e a sua correlação com a data da última revisão dos RCMs.**

Por fim, foram analisados os índices de qualidade entre RCMs nacionais e RCMs centralizados, de forma a avaliar uma possível diferença entre os dois procedimentos de autorização. Embora não exista uma diferença significativa no índice de qualidade entre RCMs nacionais e RCMs centralizados (Mann-Whitney  $p=0,114$ ), devido ao número reduzido de RCMs aprovados pelo procedimento centralizado incluídos na análise (6 RCMs), é possível verificar uma tendência positiva nos índices de qualidade dos RCMs aprovados pela EMA (média=5,67;  $\sigma=4,6$ ) em comparação aos aprovados nacionalmente (média=2,68;  $\sigma=2,8$ ).

## 5. Discussão

---

O presente estudo evidenciou uma diferença estatisticamente significativa na qualidade da informação farmacogenética de polimorfismos no CYP entre os US labels e os RCMs. Praticamente 73% dos US labels apresentaram uma pontuação superior no que diz respeito à qualidade da informação farmacogenética quando comparado aos RCMs análogos. É de salientar o elevado número de RCMs com uma pontuação igual a zero (18/44), em comparação aos US labels (2/44). Tal como Shimazawa *et al.*, este estudo encontrou discrepâncias substanciais entre os US labels e os RCMs. (5) Estes autores estudaram a informação farmacogenómica presente nos *labels* dos EUA, UK e Japão de todos os medicamentos incluídos na tabela da FDA de biomarcadores farmacogenómicos em US labels. Embora a sua análise não se restringiu aos biomarcadores CYP, Shimazawa *et al.* também concluiu que EUA é o país mais provável de incluir informação genómica nos *labels*. (5)

Os US labels são mais *user-friendly* do que os RCMs, uma vez que usam significativamente mais subsecções para identificar a informação sobre doentes com fenótipos resultantes de polimorfismos no CYP. O conteúdo de fontes de informação dos medicamentos deve ser estruturado num formato fácil de utilizar para que os profissionais de saúde consigam reconhecer facilmente a informação de que procuram. A estrutura atual dos RCMs não cumpre os requisitos dos médicos em relação à facilidade de encontrar uma informação em particular. (65) Curiosamente, os médicos têm sugerido o desenvolvimento de um modelo de RCM alternativo, incluindo uma nova secção com foco em grupos especiais de doentes. (49) Adicionalmente, de modo a ter informações precisas e confiáveis sobre farmacogenética, as agências deverão fornecer uma orientação clara e específica, que vá para além das atuais orientações, para estabelecer uma secção farmacogenómica padronizada para todos os *labels*. Esta secção deverá informar os profissionais de saúde sobre os testes farmacogenéticos com validade e utilidade clínica. Pelo contrário, se não existe nenhum teste farmacogenético que cumpra os requisitos, o *label* deve mencionar essa mesma informação. Dado que a evidência sobre as interações gene-fármaco está a aumentar e testes farmacogenéticos adicionais e eficazes são suscetíveis de surgir, será necessária uma atualização regular da informação dedicada à farmacogenética.

Os RCMs têm sido criticados em diversos estudos por não serem suficientemente completos. Os RCMs não facultam de forma suficiente informações relevantes sobre interações entre medicamentos e alimentos (53), interações medicamentosas (55), prescrição adequada para a população idosa (60), monitorização terapêutica (58), farmacologia clínica (56), possibilidade de divisão de comprimidos (66, 67) e sobre o prazo de validade prolongado dos citostáticos (68). Os US labels foram significativamente mais completos do que os RCMs na disponibilização de dados sobre a prevalência de cada subgrupo metabólico. A informação sobre a prevalência de um genótipo ou fenótipo pode ser útil para estimar a probabilidade de um doente beneficiar do medicamento ou ser exposto a um risco. (20) Esta falta de completude dos RCMs estende-se também às informações sobre os parâmetros farmacocinéticos dos diferentes fenótipos metabólicos. A EMA recomenda que os estudos farmacogenéticos relacionados com a farmacocinética sejam realizados durante o desenvolvimento de medicamentos, de forma a avaliar se são necessárias alterações à prescrição. (51) Dependendo do nível de evidência, deve ser tomada uma decisão entre introduzir apenas informação, apresentar uma advertência ou recomendar uma ação nos *labels*. Uma vez mais, os US labels estão mais completos do que os RCMs no que diz respeito a esta informação.

Vários estudos realçaram a importância da aplicabilidade das fontes de informação de medicamentos para permitir o processo de tomada de decisão clínica e para permitir a integração em CDSSs. (54, 61, 62, 69) Neste estudo, foi avaliada a aplicabilidade das informações através de duas principais questões que estão a impedir a implementação da farmacogenética na prática clínica: quando devem ser solicitados os testes genéticos e como devem ser utilizados os resultados dos testes para individualizar a posologia do medicamento. (70) Além disso, os desafios regulamentares para a inclusão de informação farmacogenética em *labels* incluem a implementação nos *labels* de informação que seja relevante e significativa para a prática clínica a partir de dados farmacogenéticos obtidos. Mesmo nos casos em que os polimorfismos genéticos representam um fator importante nas diferenças interindividuais nas respostas aos medicamentos, outros fatores, tais como fatores ambientais, o metabolismo endógeno e estado da doença, também apresentam uma grande influência sobre o metabolismo real do fármaco. (20) A inclusão de associações genéticas novas e clinicamente relevantes também tem de ser equilibrada

contra a inclusão de demasiado detalhe no *label*, o que o tornaria pouco prático e não adequado à sua finalidade.

A falta de *guidelines* para definir os critérios para a genotipagem de doentes foi evidente nas duas fontes de informação analisadas. Nenhum RCM e apenas três US labels facultaram critérios claros para testar doentes no que diz respeito a fenótipos polimórficos. Estes resultados estão de acordo com os reportados no estudo recente de Vivot *et al.* (71), no qual também foi divulgada a ausência de orientação para a realização de testes genéticos nos US labels. Estes autores verificaram que a inclusão de informações farmacogenéticas nem sempre significa que um teste genético é necessário ou recomendado, especialmente em áreas que não sejam a oncologia. Uma vez mais, os resultados do presente estudo estão conforme com os de Vivot *et al.* (71), uma vez que os medicamentos analisados neste estudo pertencem principalmente a classes terapêuticas que não são antineoplásicos. Um dos fatores que contribui para a falta de critérios claros para testar os doentes quanto a fenótipos de CYPs polimórficos em *labels* pode provavelmente ser a falta de evidência que estabelece a utilidade clínica dos testes farmacogenéticos para enzimas metabolizadoras de fármacos. (72) Esta falta de evidência, tal como já destacada por Shah *et al.*, pode ser devido ao facto de a maioria dos estudos de associação entre efeitos clínicos e genótipos não abordarem o fenómeno da conversão de EMs em PMs (*phenoconversion*). (73) Algumas das diferenças entre US labels e RCMs quanto a teste farmacogenéticos também podem resultar de diferenças nos seguros de saúde entre os dois continentes. Por exemplo, os serviços nacionais de saúde do UK não participam os testes de genotipagem do CYP. Nos EUA, algumas entidades pagadoras têm definido abordagens personalizadas, mesmo que a participação seja limitada. (74) Tal pode levar à forte recomendação da genotipagem do CYP em US labels para individualizar a posologia. (5) Outra razão poderá ser a diferente disponibilidade de meios de diagnóstico para biomarcadores genéticos entre as duas áreas do ICH (*International Conference on Harmonisation*).

Relativamente à administração de medicamentos, uma grande percentagem de US labels e RCMs não incluiu informação relevante para a individualização da posologia em metabolizadores polimórficos do CYP. Estudos prévios já tinham evidenciado a existência de pouca informação sobre a terapêutica baseada na farmacogenética em US labels. (4, 9, 75) Contudo, os resultados do presente estudo

revelaram que os US labels apresentaram significativamente mais recomendações aplicáveis para a individualização da posologia do que os RCMs. Tais diferenças indicam que podem ser desenvolvidos mais CDSSs com informação farmacogenética relativamente a CYPs polimórficos com base nos US labels. Em ambas as fontes de informação, a disponibilização de recomendações aplicáveis para o ajuste de dose em metabolizadores CYP polimórficos revelou ser mais frequente do que a disponibilização de orientações para a realização de testes genéticos. A falta de orientações adequadas para a realização de testes genéticos pode levar à reduzida inclusão de informação farmacogenética útil à prescrição em *labels*. Por outro lado, é passível de discussão que dados de alta qualidade, que indicam que indivíduos com determinados polimorfismos metabolizam um fármaco de forma diferente, possam ser relevantes para a prática clínica e, portanto, devam ser incluídos nos *labels* como a base para a realização de testes genéticos. Isto porque nem sempre a inclusão deste tipo de informação, que não tenha valor preditivo, fornecem orientação sobre o que os profissionais de saúde devem realmente fazer quando chegam os resultados do teste. O caso do teste do CYP2C19 para o clopidogrel ilustra bem isso. Os polimorfismos deste gene estão associados com um metabolismo do fármaco mais lento e com um maior risco de eventos trombóticos, resultando na inclusão de recomendações para realizar testes para estas variações em US labels e RCMs. No entanto, as consequências das ações clínicas que possam ser racionalmente tomadas com base nesta informação ainda não foram exaustivamente avaliadas.

Os resultados do presente estudo identificaram de uma forma geral uma qualidade superior da informação farmacogenética incluída nos US labels do que nos RCMs. É de esperar que a atualização contínua do conteúdo dos RCMs, em conformidade com os regulamentos da EMA (76), reduza gradualmente as diferenças na sua qualidade quando comparado com os US labels. No entanto, conforme evidenciado por Salgado et al. (61), verificou-se que as versões mais recentes não representam necessariamente RCMs com qualidade superior. Curiosamente, apesar do número reduzido de RCMs centralizados analisados, verificou-se que eram mais prováveis de apresentar índices de qualidade superior do que os RCMs nacionais. Esta tendência deve ser melhor estudada, uma vez que ambos os procedimentos de autorização deveriam produzir fontes de informação de medicamentos semelhantes.

## 5.1 Limitações do estudo

Uma limitação deste estudo é o facto de ter sido utilizada como fonte de RCMs autorizados nacionalmente apenas os aprovados pelo MHRA. No entanto, todas as agências reguladoras nacionais devem aprovar os RCMs com base nos mesmos requisitos especificados nas *guidelines* da EMA e nos regulamentos da Comissão Europeia. (47, 76) De facto, já foram anteriormente evidenciadas semelhanças entre diferentes RCMs aprovados nacionalmente. (58) Outra limitação potencial é o facto de ter sido utilizada a tabela da FDA de biomarcadores farmacogenómicos em US labels para seleccionar os pares de fármaco-biomarcador CYP a serem analisados. No entanto, esta tabela era a única tabela regulamentar oficial encontrada com informação sobre farmacogenética em *labels*. Não seria, no entanto, de esperar que dos 44 US labels analisados, 2 US labels (referentes ao diazepam e à terbinafina) não apresentassem referência a nenhum dos quatro subgrupos metabólicos. Embora ambos os fármacos estivessem incluídos na tabela da FDA, os *labels* extraídos não continham qualquer informação farmacogenética relativa a biomarcadores CYP. Presumivelmente outros titulares de AIM devem ter introduzido a evidência do biomarcador CYP nos seus US label, no entanto não correspondem aos analisados no presente estudo. Portanto, as duas limitações mencionadas não são suscetíveis de invalidar as nossas principais conclusões. Na verdade, tem vindo a ser realizado um esforço para a harmonização dos requisitos para concessão da AIM através da Conferência Internacional para a Harmonização dos Requisitos Técnicos para o Registo de Medicamentos de Uso Humano (ICH) e acordos de reconhecimento mútuo. Esta harmonização deve ajudar a facilitar a utilização mútua dos dados desenvolvidos num país por uma autoridade reguladora de outro país. Seria, assim, de esperar que os *labels* não diferissem significativamente entre os países e áreas do ICH, dado que as autoridades reguladoras avaliam teoricamente os mesmos dados científicos. Apesar da melhoria da harmonização dos requisitos regulamentares, existem ainda diferenças prevaletentes entre as abordagens regulamentares, resultando em diferenças significativas entre fontes de informação de medicamentos de diferentes continentes.

## 6. Conclusão

---

A presente análise identificou diversas lacunas na qualidade da informação farmacogenética nos RCMs em comparação com os US labels para a administração de medicamentos em metabolizadores CYP polimórficos. Os RCMs revelaram ser menos *user-friendly*, completos e aplicáveis na prática clínica do que os US labels.

Com a realização deste estudo concluiu-se que quanto à estrutura dos *labels*, os US labels apresentavam de forma mais frequente secções ou subsecções dedicadas à informação farmacogenética. Cerca de 52% dos US labels analisados apresentavam uma secção ou subsecção em comparação com cerca de 41% dos RCMs analisados, revelando uma diferença estatisticamente significativa a favor dos EUA. No que diz respeito à presença de critérios para definir quais os doentes que devem ser considerados para a realização do teste farmacogenético previamente à administração de um determinado medicamento, concluiu-se que nenhum RCM incluído na análise apresentava um critério para a genotipagem, sendo este um fator crítico, uma vez que esta variável corresponde a uma informação de relevância para os profissionais de saúde de forma a terem conhecimento quando os testes farmacogenéticos são realmente necessários. Por outro lado, acerca de 7% dos US labels analisados apresentavam algum critério para a genotipagem. Relativamente ao número de subgrupos metabólicos referidos nos RCMs e US labels analisados neste estudo, ficou provada uma diferença estatisticamente significativa a favor dos EUA. De forma similar, a informação acerca da prevalência de cada subgrupo metabólico também diferiu significativamente entre as duas fontes de informação analisadas. Cerca de 59% dos US labels facultavam dados de prevalência para pelo menos um dos subgrupos em comparação com apenas 25% dos RCMs analisados. Ainda relativamente à análise da completude dos labels, concluiu-se igualmente que os US labels apresentavam mais frequentemente informação sobre os parâmetros farmacocinéticos nos subgrupos metabólicos quando comparado aos RCMs, tendo sido novamente observada uma diferença estatisticamente significativa a favor dos EUA. Quanto à aplicabilidade das informações farmacogenéticas nos RCMs e US labels durante a prescrição, concluiu-se, de forma semelhante às outras variáveis analisadas, que os US labels apresentavam mais recomendações não ambíguas e

aplicáveis à individualização da terapêutica (25% dos US labels analisados) quando comparado aos RCMs (4,5% dos RCMs analisados), traduzindo-se numa diferença significativa. Por fim, chegou-se à conclusão que, após a aplicação da escala de pontuação da informação farmacogenética, os US labels apresentavam um índice de qualidade superior aos RCMs.

Como implicações práticas do presente estudo pode estabelecer-se a necessidade de incluir informação farmacogenética nos *labels* simultaneamente por parte das várias agências reguladoras, de forma a evitar discrepâncias e alcançar uma harmonização a nível mundial entre as fontes de informação de medicamentos. A partilha de conhecimento e a harmonização da informação farmacogenética ajudaria a minimizar a duplicação de esforços e a promover a comunicação eficaz da segurança dos medicamentos. Com as recentes orientações da FDA e da EMA, é provável que, à medida que surjam mais dados durante os estudos de desenvolvimento de medicamentos, os *labels* incluirão cada vez mais recomendações de posologia para as interações gene-fármaco. Estas atualizações contínuas dos *labels* são importantes para promover a utilização adequada dos medicamentos e para aplicar a medicina baseada na farmacogenómica na prática clínica. Embora a utilidade da informação farmacogenética possa diferir entre países devido às diferenças de utilização de medicamentos, faria sentido incluir as mesmas informações de segurança em todos os países, a menos que houvesse uma boa razão para assumir um risco diferente. Em suma, uma atualização pró-ativa dos *labels*, além de uma atualização constante da tabela da FDA de biomarcadores farmacogenómicos é essencial para orientar os médicos na prescrição segura de medicamentos.

## 7. Referências bibliográficas

---

1. Burke W, Thummel K. A call for accurate pharmacogenetic labeling: telling it like it is. *JAMA Intern Med.* 2014 Dec;174(12):1945-6.
2. Crews KR, Hicks JK, Pui CH, Relling MV, Evans WE. Pharmacogenomics and individualized medicine: translating science into practice. *Clin Pharmacol Ther.* 2012 Oct;92(4):467-75.
3. Mandry T. Legal implications of pharmacogenomics regarding drug trials, drug labeling, and genetic testing for drug prescription: an international approach. *Food Drug Law J.* 2004;59(4):519-35.
4. Zineh I, Gerhard T, Aquilante CL, Beitelshes AL, Beasley BN, Hartzema AG. Availability of pharmacogenomics-based prescribing information in drug package inserts for currently approved drugs. *Pharmacogenomics J.* 2004;4(6):354-8.
5. Shimazawa R, Ikeda M. Differences in pharmacogenomic biomarker information in package inserts from the United States, the United Kingdom and Japan. *J Clin Pharm Ther.* 2013 Dec;38(6):468-75.
6. Nebert DW. Pharmacogenetics and pharmacogenomics: why is this relevant to the clinical geneticist? *Clin Genet.* 1999 Oct;56(4):247-58.
7. Communities ECotE. Commission Staff Working Document. Accompanying document to the Proposal for a Regulation of the European Parliament and of the Council amending, as regards pharmacovigilance of medicinal products for human use, Regulation (EC) No 726/2004 and the Proposal for a Directive of the European Parliament and of the Council amending, as regards pharmacovigilance, Directive 2001/83/EC. Brussels2008. Available from: [http://ec.europa.eu/health/files/pharmacos/pharmpack\\_12\\_2008/pharmacovigilance-ia-vol1\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/pharmacos/pharmpack_12_2008/pharmacovigilance-ia-vol1_en.pdf).
8. Phillips KA, Veenstra DL, Oren E, Lee JK, Sadee W. Potential role of pharmacogenomics in reducing adverse drug reactions: a systematic review. *JAMA.* 2001 Nov 14;286(18):2270-9.
9. Conrado DJ, Rogers HL, Zineh I, Pacanowski MA. Consistency of drug-drug and gene-drug interaction information in US FDA-approved drug labels. *Pharmacogenomics.* 2013 Jan;14(2):215-23.
10. Scott SA. Personalizing medicine with clinical pharmacogenetics. *Genet Med.* 2011 Dec;13(12):987-95.
11. Goldspiel BR, Flegel WA, DiPatrizio G, Sissung T, Adams SD, Penzak SR, et al. Integrating pharmacogenetic information and clinical decision support into the electronic health record. *J Am Med Inform Assoc.* 2014 May-Jun;21(3):522-8.
12. Pirmohamed M. Pharmacogenetics and pharmacogenomics. *Br J Clin Pharmacol.* 2001 Oct;52(4):345-7.
13. Office of Clinical Pharmacology OoTS, Interdisciplinary Working Group, . Guidance for Industry - Clinical Pharmacogenomics: Premarket Evaluation in Early-Phase Clinical Studies and Recommendations for Labeling Silver Spring: Food and Drug Administration (FDA); 2013. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm337169.pdf>.

14. Wang B, Canestaro WJ, Choudhry NK. Clinical evidence supporting pharmacogenomic biomarker testing provided in US Food and Drug Administration drug labels. *JAMA Intern Med.* 2014 Dec;174(12):1938-44.
15. Ingelman-Sundberg M. Genetic polymorphisms of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6): clinical consequences, evolutionary aspects and functional diversity. *Pharmacogenomics J.* 2005;5(1):6-13.
16. Frueh FW, Amur S, Mummaneni P, Epstein RS, Aubert RE, DeLuca TM, et al. Pharmacogenomic biomarker information in drug labels approved by the United States food and drug administration: prevalence of related drug use. *Pharmacotherapy.* 2008 Aug;28(8):992-8.
17. de Leon J, Susce MT, Murray-Carmichael E. The AmpliChip CYP450 genotyping test: Integrating a new clinical tool. *Mol Diagn Ther.* 2006;10(3):135-51.
18. Haga SB, Moaddeb J. Comparison of delivery strategies for pharmacogenetic testing services. *Pharmacogenet Genomics.* 2014 Mar;24(3):139-45.
19. Haga SB, LaPointe NM. The potential impact of pharmacogenetic testing on medication adherence. *Pharmacogenomics J.* 2013 Dec;13(6):481-3.
20. F Ehmann LC, K Prasad, M Paulmichl, M Maliepaard, A Llerena, M Ingelman-Sundberg and M Papaluca-Amati. Pharmacogenomic information in drug labels: European Medicines Agency perspective. *The Pharmacogenomics Journal.* 2015;15:201-10.
21. Mills R, Haga SB. Clinical delivery of pharmacogenetic testing services: a proposed partnership between genetic counselors and pharmacists. *Pharmacogenomics.* 2013 Jun;14(8):957-68.
22. Dunnenberger HM, Crews KR, Hoffman JM, Caudle KE, Broeckel U, Howard SC, et al. Preemptive Clinical Pharmacogenetics Implementation: Current Programs in Five United States Medical Centers. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2014 Oct 2.
23. Schildcrout JS, Denny JC, Bowton E, Gregg W, Pulley JM, Basford MA, et al. Optimizing drug outcomes through pharmacogenetics: a case for preemptive genotyping. *Clin Pharmacol Ther.* 2012 Aug;92(2):235-42.
24. Epstein RS, Moyer TP, Aubert RE, DJ OK, Xia F, Verbrugge RR, et al. Warfarin genotyping reduces hospitalization rates results from the MM-WES (Medco-Mayo Warfarin Effectiveness study). *J Am Coll Cardiol.* 2010 Jun 22;55(25):2804-12.
25. Nutescu EA, Drozda K, Bress AP, Galanter WL, Stevenson J, Stamos TD, et al. Feasibility of implementing a comprehensive warfarin pharmacogenetics service. *Pharmacotherapy.* 2013 Nov;33(11):1156-64.
26. Roberts JD, Wells, George A, et al. Point-of-care genetic testing for personalisation of antiplatelet treatment (RAPID GENE): a prospective, randomised, proof-of-concept trial. *The Lancet.* 2012;379(No. 9827):1705-11.
27. Shuldiner AR, Palmer K, Pakyz RE, Alestock TD, Maloney KA, O'Neill C, et al. Implementation of pharmacogenetics: the University of Maryland Personalized Anti-platelet Pharmacogenetics Program. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2014 Mar;166C(1):76-84.
28. van Rooij T, Wilson DM, Marsh S. Personalized medicine policy challenges: measuring clinical utility at point of care. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2012 Jun;12(3):289-95.
29. Wong WB, Carlson JJ, Thariani R, Veenstra DL. Cost effectiveness of pharmacogenomics: a critical and systematic review. *Pharmacoeconomics.* 2010;28(11):1001-13.
30. van den Akker-van Marle ME, Gurwitz D, Detmar SB, Enzing CM, Hopkins MM, Gutierrez de Mesa E, et al. Cost-effectiveness of pharmacogenomics in clinical practice: a case

study of thiopurine methyltransferase genotyping in acute lymphoblastic leukemia in Europe. *Pharmacogenomics*. 2006 Jul;7(5):783-92.

31. Hughes AR, Spreen WR, Mosteller M, Warren LL, Lai EH, Brothers CH, et al. Pharmacogenetics of hypersensitivity to abacavir: from PGx hypothesis to confirmation to clinical utility. *Pharmacogenomics J*. 2008 Dec;8(6):365-74.

32. Venot A, Duclos C. Methodology for the analysis and representation of the medical information about drugs in the Summary of Product Characteristics (SPC). *Proc AMIA Symp*. 1999:166-70.

33. Abul-Husn NS, Owusu Obeng A, Sanderson SC, Gottesman O, Scott SA. Implementation and utilization of genetic testing in personalized medicine. *Pharmacogenomics Pers Med*. 2014;7:227-40.

34. Administration FaD. Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labels. Available from:

<http://www.fda.gov/Drugs/ScienceResearch/ResearchAreas/Pharmacogenetics/ucm083378.htm>

35. Steven M Teutsch et al. The Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention (EGAPP) initiative: methods of the EGAPP Working Group. *Genetics in Medicine*. 2009;11:3-14.

36. Committee for Proprietary Medicinal Products. Position paper on terminology in pharmacogenetics EMEA/CPMP/3070/01. London: EMEA; 2002. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003889.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003889.pdf).

37. SmPC Advisory Group E. Pharmacogenomics information in SmPC. London: European Medicines Agency (EMA); 2009. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Presentation/2013/01/WC500137032.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2013/01/WC500137032.pdf).

38. Agency EM. Mandate, objectives and rules of procedure for the CHMP PG working party. London: European Medicines Agency (EMA); 2009. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2010/01/WC500069715.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2010/01/WC500069715.pdf).

39. Drug labels containing pharmacogenetic information approved by FDA, EMA, PMDA and HCSC [database on the Internet]. Available from: <https://www.pharmgkb.org/view/drug-labels.do>.

40. Garbe E, Andersohn F. Contraindication labelling changes in the United States and Germany. *Eur J Clin Pharmacol*. 2007 Jan;63(1):87-93.

41. Nieminen O, Kurki P, Nordstrom K. Differences in product information of biopharmaceuticals in the EU and the USA: implications for product development. *Eur J Pharm Biopharm*. 2005 Aug;60(3):319-26.

42. Otsubo Y, Asahina Y, Noguchi A, Sato Y, Ando Y, Uyama Y. Similarities and differences between US and Japan as to pharmacogenomic biomarker information in drug labels. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2012;27(1):142-9.

43. Labeling [database on the Internet]2013. Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm065010.htm>.

44. FDA. Guidance for Industry - Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products – Implementing the PLR Content and Format Requirements 2013. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM075082.pdf>.

45. FDA. The Code of Federal Regulations (CFR), Title 21, chapter 1, Part 201-Labeling. Available from: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=201>.
46. SmPC Advisory Group E. Introduction to the SmPC guideline. London: European Medicines Agency (EMA). Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Presentation/2013/01/WC500137010.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2013/01/WC500137010.pdf).
47. European Commission. A Guideline on Summary of Product Characteristics (SmPC) Enterprise and Industry Directorate-General - Consumer goods Pharmaceuticals; 2009. Available from: [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/c/smpc\\_guideline\\_rev2\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/c/smpc_guideline_rev2_en.pdf).
48. Maxwell S, Eichler HG, Bucsics A, Haefeli WE, Gustafsson LL. e-SPC - delivering drug information in the 21st century: developing new approaches to deliver drug information to prescribers. *Br J Clin Pharmacol*. 2012 Jan;73(1):12-5.
49. Vromans L DG, Petak-Opel S, Rodiger A, Rottgermann M, Schlussek E, Stetter E. . Shaping medicinal product information: a before and after study exploring physicians' perspectives on the summary of product characteristics. *BMJ Open* 2013. 2013;3: e003033.
50. Overby CL, Tarczy-Hornoch P, Hoath JJ, Kalet IJ, Veenstra DL. Feasibility of incorporating genomic knowledge into electronic medical records for pharmacogenomic clinical decision support. *BMC Bioinformatics*. 2010;11 Suppl 9:S10.
51. Agency EM. Guideline on the use of pharmacogenetic methodologies in the pharmacokinetic evaluation of medicinal products. London2011. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2012/02/WC500121954.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/02/WC500121954.pdf).
52. Frueh FW. Real-world clinical effectiveness, regulatory transparency and payer coverage: three ingredients for translating pharmacogenomics into clinical practice. *Pharmacogenomics*. 2010 May;11(5):657-60.
53. San Miguel MT, Martinez JA, Vargas E. Food-drug interactions in the summary of product characteristics of proprietary medicinal products. *Eur J Clin Pharmacol*. 2005 Apr;61(2):77-83.
54. Ferner RE, Coleman J, Pirmohamed M, Constable SA, Rouse A. The quality of information on monitoring for haematological adverse drug reactions. *Br J Clin Pharmacol*. 2005 Oct;60(4):448-51.
55. Bergk V, Haefeli WE, Gasse C, Brenner H, Martin-Facklam M. Information deficits in the summary of product characteristics preclude an optimal management of drug interactions: a comparison with evidence from the literature. *Eur J Clin Pharmacol*. 2005 Jul;61(5-6):327-35.
56. Arguello B, Fernandez-Llimos F. Clinical pharmacology information in summaries of product characteristics and package inserts. *Clin Pharmacol Ther*. 2007 Nov;82(5):566-71.
57. Wall AJ, Bateman DN, Waring WS. Variability in the quality of overdose advice in Summary of Product Characteristics (SPC) documents: gut decontamination recommendations for CNS drugs. *Br J Clin Pharmacol*. 2009 Jan;67(1):83-7.
58. Rougemont M, Ulrich S, Hiemke C, Corruble E, Baumann P. French summaries of product characteristics: content in relation to therapeutic monitoring of psychotropic drugs. *Fundam Clin Pharmacol*. 2010 Jun;24(3):377-84.
59. Geerts AF, De Koning FH, Van Solinge WW, De Smet PA, Egberts TC. Instructions on laboratory monitoring in 200 drug labels. *Clin Chem Lab Med*. 2012 Aug;50(8):1351-8.
60. Beers E, Egberts TC, Leufkens HG, Jansen PA. Information for adequate prescribing to older patients : an evaluation of the product information of 53 recently approved medicines. *Drugs Aging*. 2013 Apr;30(4):255-62.

61. Salgado TM, Arguello B, Martinez-Martinez F, Benrimoj SI, Fernandez-Llimos F. Clinical relevance of information in the Summaries of Product Characteristics for dose adjustment in renal impairment. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013 Nov;69(11):1973-9.
62. Arguello B, Salgado TM, Fernandez-Llimos F. Assessing the information in the Summaries of Product Characteristics for the use of medicines in pregnancy and lactation. *Br J Clin Pharmacol*. 2015 Mar;79(3):537-44.
63. Sim J, Wright CC. The kappa statistic in reliability studies: use, interpretation, and sample size requirements. *Phys Ther*. 2005 Mar;85(3):257-68.
64. JH. A. WINPEPI updated: computer programs for epidemiologists, and their teaching potential. *Epidemiol Perspect Innov* 2011. 2011;8:1.
65. David K. Raynor PDV, David Bryant. The Effectiveness of the Summary of Product Characteristics (SmPC) and Recommendations for Improvement. *Therapeutic Innovation & Regulatory Science*. 2014;48 (2):255-65.
66. Quinzler R, Gasse C, Schneider A, Kaufmann-Kolle P, Szecsenyi J, Haefeli WE. The frequency of inappropriate tablet splitting in primary care. *Eur J Clin Pharmacol*. 2006 Dec;62(12):1065-73.
67. Arnet I HK. Misleading score-lines on tablets: facilitated intake or fractional dosing? . *Swiss Med Wkly* 2010. 2010;140:105-10.
68. Larsson I, Kart T. Evaluation of sources to document extended shelf lives of compounded cytostatics. *J Oncol Pharm Pract*. 2013 Dec;19(4):355-64.
69. Salgado TM, Arguello B, Martinez-Martinez F, Benrimoj SI, Fernandez-Llimos F. Lack of harmonisation in the classification of renal impairment in European Summaries of Product Characteristics. *Intern Med J*. 2015 Jun;45(6):686-7.
70. Johnson JA, Burkley BM, Langae TY, Clare-Salzler MJ, Klein TE, Altman RB. Implementing personalized medicine: development of a cost-effective customized pharmacogenetics genotyping array. *Clin Pharmacol Ther*. 2012 Oct;92(4):437-9.
71. Vivot A, Boutron I, Ravaud P, Porcher R. Guidance for pharmacogenomic biomarker testing in labels of FDA-approved drugs. *Genet Med*. 2015 Sep 2;17(9):733-8.
72. Gardiner SJ, Begg EJ. Pharmacogenetic testing for drug metabolizing enzymes: is it happening in practice? *Pharmacogenet Genomics*. 2005 May;15(5):365-9.
73. Shah RR, Smith RL. Addressing phenoconversion: the Achilles' heel of personalized medicine. *Br J Clin Pharmacol*. 2015 Feb;79(2):222-40.
74. Meckley LM, Neumann PJ. Personalized medicine: factors influencing reimbursement. *Health Policy*. 2010 Feb;94(2):91-100.
75. Zineh I, Pebanco GD, Aquilante CL, Gerhard T, Beitelshees AL, Beasley BN, et al. Discordance between availability of pharmacogenetics studies and pharmacogenetics-based prescribing information for the top 200 drugs. *Ann Pharmacother*. 2006 Apr;40(4):639-44.
76. Agency EM. How to prepare and review a Summary of Product Characteristics. London. Available from: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document\\_listing/document\\_listing\\_000357.jsp&mid=WC0b01ac05806361e1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000357.jsp&mid=WC0b01ac05806361e1).