



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE FISIOLOGIA E FARMACOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMACOLOGIA
MESTRADO PROFISSIONAL EM FARMACOLOGIA CLÍNICA

CLAUDIOSVAM MARTINS ALVES DE SOUSA

**O IMPACTO DE FATORES ÉTNICO-RACIAIS NA RESPOSTA CLÍNICA A
MEDICAMENTOS ANTINEOPLÁSICOS PARA REGISTRO PELA ANVISA**

FORTALEZA

2019

CLAUDIOSVAM MARTINS ALVES DE SOUSA

**O IMPACTO DE FATORES ÉTNICO-RACIAIS NA RESPOSTA CLÍNICA A
MEDICAMENTOS ANTINEOPLÁSICOS PARA REGISTRO PELA ANVISA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Farmacologia – Mestrado Profissional em Farmacologia Clínica da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de mestre em Farmacologia Clínica.

Orientadora: Profa. Dra. Raquel Carvalho Montenegro

Co-orientadora: Profa. Dra. Maria Elisabete Amaral de Moraes

FORTALEZA

2019

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca Universitária

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

S696i

Sousa, Claudiosvam Martins Alves de.

O impacto de fatores étnico-raciais na resposta clínica a medicamentos antineoplásicos para registro pela Anvisa / Claudiosvam Martins Alves de Sousa. – 2019.

28 f.: il. color.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, Fortaleza, 2019.
Orientação: Profa. Dra. Raquel Carvalho Montenegro.
Coorientação: Profa. Dra. Maria Elisabete Amaral de Moraes.

1. Fatores étnico-raciais. 2. Resposta clínica. 3. Dados clínicos estrangeiros. 4. Registro de Medicamento. 5. Anvisa. I. Título

CDD 615.1

CLAUDIOSVAM MARTINS ALVES DE SOUSA

**O IMPACTO DE FATORES ÉTNICO-RACIAIS NA RESPOSTA CLÍNICA A
MEDICAMENTOS ANTINEOPLÁSICOS PARA REGISTRO PELA ANVISA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Farmacologia – Mestrado Profissional em Farmacologia Clínica da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de mestre em Farmacologia Clínica.

Aprovada em: ___/___/_____

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Raquel Carvalho Montenegro (Orientadora)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Profa. Dra. Caroline de Fátima Aquino Moreira Nunes
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Profa. Dra. Mirna Marques Bezerra Brayner
Universidade Federal do Ceará (UFC)

A Deus, a minha esposa Jhacy e a minha filha
Giovanna.

AGRADECIMENTOS

À ANVISA, pela oportunidade deste Mestrado Profissional em Farmacologia Clínica, os meus sinceros agradecimentos.

À minha esposa **Jhacy** e à minha filha **Giovanna**, pelo apoio, compreensão e por respeitar minhas ausências, minha mais profunda gratidão.

O meu agradecimento à **Prof. Dra. Raquel Carvalho Montenegro**, minha orientadora, pela paciência, pela dedicação, pela forma respeitosa e carinhosa que sempre me tratou e pelo esforço incansável para compartilhar conosco a sua experiência.

O meu agradecimento à **Prof. Dra. Maria Elisabete Amaral de Moraes**, minha co-orientadora, pelo respeito, paciência, compreensão e ajuda nos momentos de nossas maiores dificuldades.

Na lembrança, ficam também todos os docentes que de uma ou outra forma me marcaram e contribuíram para o aumento do meu conhecimento com enorme sapiência. A todas vocês, muito obrigado.

O meu muito obrigado à minha mãe **Maria Rosa** que mesmo distante, nunca deixou de colocar-me em suas orações.

Por último, agradeço a todos os que sempre estiveram comigo, desde sempre e para sempre.

“A resposta certa não importa nada: o essencial
é que as perguntas estejam certas.

(Mário Quintana)

RESUMO

Muitos pacientes brasileiros podem não estar se beneficiando como poderiam dos novos medicamentos, ou até podem correr o risco de serem afetados por reações adversas graves, simplesmente por causa de uma variação genética. Isso é particularmente relevante para a quimioterapia do câncer, visto que essa é uma modalidade terapêutica em que mais se convive com uma elevada incidência de toxicidade, às vezes por ausência de resposta, que com indesejável frequência leva a severa morbidade ou mesmo a óbito. As diferenças étnico-raciais explicam pelo menos uma parte da variabilidade interindividual na resposta clínica e susceptibilidade à toxicidade aos medicamentos. Nas décadas de 80 e 90, algumas importantes autoridades regulatórias de países da Ásia, exigiam que o desenvolvimento clínico completo fosse realizado obrigatoriamente nas populações locais como condição para aprovação de registro de medicamentos nesses países. Atualmente, esses países adotam estratégias alternativas ao desenvolvimento clínico completo na população local. A população brasileira, por ser considerada uma das mais miscigenadas do mundo, torna-se uma fonte relevante de variação genética e de variabilidade na resposta clínica e susceptibilidade à toxicidade aos medicamentos, no entanto, ainda é considerada subrepresentada em estudos farmacogenômicos. Assim, pretendeu-se com esse trabalho, demonstrar a relevância da elaboração de instrumento regulatório que estabeleça critérios para a aceitabilidade de dados clínicos estrangeiros, para registro de medicamentos pela Anvisa. De acordo com o Sistema de Dados de Vigilância Sanitária (Datavisa), entre 2014 e 2018, foram registrados 184 medicamentos, sendo que 48 (25%) foram medicamentos antineoplásicos. Desses, 21 (43,8%), foram registrados com base em dados de ensaios clínicos realizados no exterior. Nas bulas desses 21 medicamentos antineoplásicos, os alertas da *FDA* sobre variabilidade de resposta clínica por diferenças étnico-raciais, quando presentes, retratam especificamente o perfil farmacogenômico da população local. Os sistemas de farmacovigilância (Notivisa e Vigilyze®) não apresentaram números suficientes de notificações que permitissem identificar a associação entre a variabilidade na resposta clínica aos medicamentos antineoplásicos e as diferenças étnico-raciais.

Palavras-chave: Fatores étnico-raciais. Resposta clínica. Dados clínicos estrangeiros. Registro de Medicamento. Anvisa.

ABSTRACT

Many Brazilian patients may not benefit from new drugs as they might, or may even be at risk of being affected by serious adverse events because of genetic variation. This is particularly relevant for cancer chemotherapy, because it is a therapeutic modality in which one coexists with a high incidence of toxicity, sometimes due to lack of response, which with undesirable frequency leads to severe morbidity or even death. Racial and ethnic differences explain at least part of the interindividual variability in clinical response and susceptibility to drug toxicity. Therefore, between 1980s and 1990s, important Asian regulatory authorities, required that clinical trials were conducted in the local population, as a condition for a drug registration in Asian countries. Currently, these countries adopt alternative strategies to complete clinical development in the local population. The Brazilian population, because it is considered one of the most miscegenated in the world, becomes a relevant source of genetic variation and variability in clinical response and susceptibility to drug toxicity, however, it is still considered under-represented in pharmacogenomic studies. Thus, the purpose of this research, is to demonstrate the relevance of the elaboration of a regulatory instrument that establishes criteria for the acceptability of foreign clinical data, for drugs registration by Anvisa. According to the Health Surveillance Data System (Datavisa), 184 drugs were registered between 2014 and 2018, of which 48 (25%) were antineoplastic drugs, where 21 (43.8%) of them were registered based on foreign clinical data. In the package inserts of these 21 antineoplastic drugs, *FDA* alerts on clinical response variability due to ethnic-racial differences are often absent and when present, they specifically refer the pharmacogenomic profile of the local population. Pharmacovigilance systems (Notivisa and Vigilyze®) did not present sufficient numbers of reports to identify the association between variability in the clinical response to antineoplastic drugs and ethnic-racial differences.

Keywords: Anvisa. Ethnic-racial factors. Clinical response. Drug Registration. Foreign clinical data.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Gráfico 1 - Ensaio clínico submetido para anuência da Anvisa (2014 - 2018).....	32
Gráfico 2 - Número de ocorrências de ensaios clínicos no Brasil por região (2017 - 2018) .	33
Gráfico 3 - Medicamentos registrados por classe terapêutica (2014 - 2018)	42
Gráfico 4 - Medicamentos antineoplásicos registrados (2014 - 2018).....	42
Gráfico 5 - Número de ocorrências de ensaios clínicos de medicamentos antineoplásicos no Brasil por região (2014 – 2018).....	45

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Exemplos de biomarcadores farmacogenéticos e seus impactos clínicos	24
Tabela 2 - Medicamentos antineoplásicos registrados com base em dados de ensaios clínicos realizados no Brasil e no exterior (2014-2018)	43
Tabela 3 - Medicamentos antineoplásicos registrados com base em dados de ensaios clínicos realizados no exterior (2014 – 2018)	46
Tabela 4 - Notificações de Eventos Adversos (EAs) de medicamentos antineoplásicos (Notivisa e Vigilyze®).....	48
Tabela 5 - Alertas em bula pela FDA sobre variabilidade na resposta clínica aos medicamentos antineoplásicos por diferenças étnico-raciais	50

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ATC	Classificação Anatômico Químico Terapêutico
AZA	Azatioprina
BPC	Boas Práticas Clínicas
C	Citosina
CAR-T	Receptor de Antígeno Quimérico de Células T
CBPF	Certificado de Boas Práticas de Fabricação
CBR1/3	Carbonil Redutase 1/3
CCR	Carcinoma de Células Renais
CDA	Citidina Desaminase
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CG	Câncer Gástrico
COPEC	Coordenação de Pesquisa Clínica de Medicamentos e Produtos Biológicos
cKit	Receptor de Proteína Tirosina Quinase
CPCNP	Câncer de Pulmão de Células Não-pequenas
CPRC	Câncer de Próstata não Metastático Resistente à Castração
CSEGI	Coordenação de Segurança Institucional/Anvisa
CYP450	Enzimas do Citocromo P450
Datavisa	Sistema de Dados de Vigilância Sanitária
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
dCTP	Deoxycitidina
dFdC	2',2'-difluorodeoxycytidine
DOU	Diário Oficial da União
DPD	Dihidropirimidina Dehidrogenase
EAs	Eventos Adversos
EGFR	Receptor de Fator Crescimento Epidermal
EPIGEN	Epidemiologia Genômica de Coortes Brasileiras
FDA	Administração de Drogas e Alimentos
FdUMP	Monofosfato de fluorodesoxiuridina
5-FU	5-Fluorouracil
G	Guanina
G6PD	Glicose-6-fosfato desidrogenase

GIST	Tumores Estromais Gastrointestinais
GST	Glutathione S-transferases
HapMap	Mapa de Haplótipos
hCNTs	Transportadores de Nucleosídeos Concentrativos
hENTS	Transportadores de Nucleosídeos Equilibrativos
HER2	Receptor Epidermal Humano 2
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
ICH	Conselho Internacional de Harmonização de Requisitos Técnicos para Registro de Produtos Farmacêuticos para Uso Humano
IFA	Insumo Farmacêutico Ativo
LAGCs	Linfoma Anaplásico de Grandes Células Sistêmico
LCM	Linfoma de Células do Manto
LH	Linfoma de Hodgkin
LLA	Leucemia Linfoblástica Aguda
LLC	Leucemia Linfocítica Crônica
LLPC	Linfoma Linfocítico de Pequenas Células
LMC	Leucemia Mielóide Crônica
mAb	Anticorpo Monoclonal
MDR	Resistência Multi-drogas
MRCT	Ensaio Clínico Multi-regionais
MTHFR	Metileno Tetrahydrofolato Redutase
MTX	Metotrexato
6MMP	6-metilmercaptapurina
MM	Mieloma Múltiplo
MW	Macroglobulinemia de Waldenström
NHGRI	Instituto Nacional de Pesquisa do Genoma Humano
NIH	Instituto Nacional de Saúde
Notivisa	Sistema de Notificações de Eventos Adversos para a Vigilância Sanitária
OMS	Organização Mundial de Saúde
PDGFR	Receptor do Fator de Crescimento Derivado de Plaquetas
PGH	Projeto Genoma Humano
PGENI	Pharmacogenetics for Every Nation Initiative
PK	Proteínas Quinases
PPAMs	Pareceres Públicos de Análise de Medicamentos

RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
REFARGEN	Rede Nacional de Farmacogenética
RNA	Ácido Ribonucleico
SCPC	Sistema de Cadastro de Pesquisa Clínica
SMD	Síndrome Mielodisplásica
SNPs	Polimorfismos de Nucleotídeo Único
SPM	Sarcoma de Partes Moles
T	Timina
TAT	Terapia Alvo Anticâncer
TMMT	Tiopurina Metiltransferase
6-TGN	Nucleotídeos de tioguanina
TKIs	Inibidores de Proteínas Tirosina Quinases
UC	Carcinoma Urotelial
UFC	Universidade Federal do Ceará
UMC	Centro de Monitoramento de Uppsala
UGT	Enzimas UDP-glucuroniltransferases
VEGFR	Receptor de Fator de Crescimento Endotelial Vascular

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	15
1.1 Farmacogenética aplicada às terapias antineoplásicas	21
1.2 Registro sanitário de medicamentos pela Anvisa: Base Legal	28
1.3 A participação da população brasileira em desenvolvimento clínico de medicamentos	30
1.4 Coleta de dados étnico-raciais de ensaios clínicos pela <i>FDA</i>	33
1.5 Aceitabilidade de dados clínicos estrangeiros para registro de medicamentos (Guia ICH E-5).....	35
1.6 Planejamento de Ensaios Clínicos Multirregionais (MRCTs) – Guia ICH E17	37
2. JUSTIFICATIVA	38
3. OBJETIVOS	39
3.1 Objetivo Geral	39
3.2 Objetivos Específicos	39
4. MATERIAIS E MÉTODOS.....	39
4.1 Tipo de estudo	39
4.2 Levantamento e análise de dados	40
4.3 Aspectos Éticos.....	41
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	41
5.1 Medicamentos registrados pela Anvisa (2014 – 2018)	41
5.1.1 Medicamentos antineoplásicos registrados pela Anvisa com base em dados de ensaios clínicos realizados no Brasil e no exterior (2014 – 2018)	43
5.1.2 Medicamentos antineoplásicos registrados pela Anvisa com base em dados de ensaios clínicos realizados no exterior (2014 – 2018).....	45
5.1.2.1 Notificações de Eventos Adversos (Notivisa e Vigilyze®).....	45
5.1.2.2 Alertas em bula pela <i>FDA</i> sobre variabilidade na resposta clínica aos medicamentos antineoplásicos por diferenças étnico-raciais	50
6. CONCLUSÃO.....	52
REFERÊNCIAS	53

1. INTRODUÇÃO

Raça e etnia são termos incorporados em discursos acadêmicos, populares e políticos que são, eles próprios, parte constitutiva das relações e práticas acadêmicas, populares e políticas. No contexto histórico, o significado de raça e etnia se modificou ao longo do tempo e atualmente muitos cientistas sociais argumentam que a raça, assim como gênero e etnia, são construções sociais, e não categorias científicas, e são baseadas na variação fenotípica ou disparidades na aparência física (altura, peso, cor de cabelo, etc.). Há um consenso entre os pesquisadores de que a etnia se refere a diferenças "culturais", e raça a diferenças fenotípicas, embora alguns deles não façam distinção real entre raça e etnia.¹

No contexto de saúde coletiva, como verificado comumente em estudos epidemiológicos brasileiros, a classificação dos indivíduos com base na sua cor, possui uma relação muito próxima do conceito de raça. Para alguns autores, a cor é utilizada como um substituto popular para raça, enquanto o conceito de etnia confere maior peso às características socioculturais. De acordo com o censo demográfico de 2003, do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), no Brasil, a classificação étnico-racial oficialmente adotada, corresponde ao quesito "raça/cor", em que os indivíduos são classificados em cinco categorias: branca, preta, parda, amarela e indígena.¹

Do ponto de vista de desenvolvimento de medicamentos, Singh e Teo (2019, p. 4) questionam a definição da população por raça, etnia, fisionomia, ou de acordo com a região geográfica ou país ao qual essa população está sediada. Em vez disso, sugerem que a identificação de fatores influentes, como os fatores intrínsecos: idade, doenças secundárias, danos renais ou hepáticos, ou fatores extrínsecos: dieta, tabagismo, alcoolismo e características ambientais, ou biomarcadores prognósticos ou preditivos, tais como os genótipos associados às causas das doenças e aos tratamentos, seja realizada previamente ao desenvolvimento de medicamentos.²

Os diferentes padrões de ancestralidade observados na população brasileira, afetam a distribuição de variantes de importância clínica, como aquelas que influenciam a eficácia terapêutica de fármacos e possíveis reações adversas a estes. Desde 2003, a Rede Nacional de Farmacogenética (REFARGEN), estuda detalhadamente a distribuição dessas variantes na população brasileira, em razão dos padrões de ancestralidade observados nas diferentes regiões do país. A REFARGEN é uma iniciativa de pesquisadores brasileiros, que tem por objetivo promover e coordenar projetos integrados de pesquisa em farmacogenética e farmacogenômica,

na população brasileira. De acordo com esses pesquisadores, a heterogeneidade e miscigenação de nossa população tem implicações farmacogenéticas importantes, que devem ser reconhecidas e investigadas, visando ao desenvolvimento de terapias individualizadas mais eficazes e menos tóxicas, para a nossa população. Esse entendimento também é compartilhado pelos pesquisadores do projeto *The Pharmacogenetics for Every Nation Initiative* (PGENI), um consórcio internacional para avaliar a prevalência de variantes genéticas relacionadas à resposta farmacológica, em um conjunto etnicamente diversificado de amostras de diferentes países, incluindo amostras da população brasileira (www.refargen.org.br).³

Os dados mais recentes sobre o perfil genômico da população brasileira são de 2015, e referem-se ao projeto EPIGEN-Brasil (Epidemiologia Genômica de Coortes Brasileiras), considerado, até agora, a maior iniciativa latino-americana em genômica populacional e epidemiologia genética. O projeto é financiado pelo Ministério da Saúde (MS) do Brasil, por meio da Financiadora de Estudos e Projetos (FINEP) (<https://epigen.grude.ufmg.br/>), e vem acompanhando três, entre as mais importantes coortes brasileiras de base populacional, situadas nas três regiões mais povoadas do país; Salvador/BA (1.246 indivíduos, desde 1997); Bambuí/MG (1.442 indivíduos idosos, desde 1997) e Pelotas/RS (3.653 indivíduos, nascidos em 1982). O principal objetivo do projeto é estudar a associação entre variantes genéticas encontradas na população brasileira e doenças complexas, considerando uma das características mais importantes dessa população, que é sua miscigenação. O Projeto EPIGEN-Brasil analisou mais de 2,5 milhões de variantes genéticas em 6.487 participantes das três coortes envolvidas, e sequenciou o genoma completo de 30 indivíduos, estabelecendo-se assim como a maior iniciativa genômica latino-americana.^{4,5}

Dados do projeto EPIGEN-Brasil evidenciaram uma ascendência europeia correspondente a 78,5% na população de Bambuí/MG e de 76,1% na população de Pelotas/RS. A diversidade genômica de origem europeia das populações do Sudeste e do Sul do Brasil, tem uma origem geográfica europeia mais ampla e inclui regiões do Norte da Europa e do Oriente Médio, refletindo a onda migratória ocorrida entre os séculos XIX e XX. O Nordeste, representado pela cidade de Salvador, tem uma população com ascendência predominantemente africana, correspondente a 50,8%, e uma diversidade genômica de origem europeia que parece ser restrita à Península Ibérica, onde ficam Portugal e Espanha. Esses dados refletem o início da colonização brasileira, em que os portugueses chegavam em massa nessa região.^{4,5}

Outro aspecto importante evidenciado pelo projeto EPIGEN-Brasil, refere-se às origens africanas dos brasileiros, que oferece uma nova perspectiva com base em estudo da população

do Brasil, que foi o principal destino da diáspora africana. Esses dados revelam que o Brasil é um país miscigenado, e que essa miscigenação se torna ainda maior, quando se inclui a marcante onda de imigrantes japoneses que se instalaram no Sudeste, há um século, ou a forte presença de indivíduos de origem indígena no norte do país.^{4,5} Os dados do projeto EPIGEN-Brasil são consistentes com os resultados de uma revisão sistemática e meta-análise (Moura, R, et al, 2015), que incluiu 25 estudos, entre 1980 e 2014, em 38 diferentes populações brasileiras, que demonstraram que a ascendência europeia é a principal contribuinte para o patrimônio genético dos brasileiros, seguido por ancestrais africanos e ameríndios.⁶

O primeiro grande passo para a compreensão do papel das variações genéticas interindividuais na geração de doenças e na variabilidade de resposta aos fármacos, se deu através do Projeto Genoma Humano (PGH), que resultou na proposição da sequência de nucleotídeos do genoma humano. O PGH se iniciou oficialmente em 1989, e teve como objetivo o sequenciamento completo do genoma humano. O PGH foi criado por um consórcio público internacional, que reuniu 18 países, liderado pelo *National Human Genome Research Institute* (NHGRI), a cargo do geneticista norte-americano James Watson, subordinado ao *National Institute of Health* (NIH) dos Estados Unidos. O Brasil foi um dos cooperadores do PGH, a partir de 2002, com o principal centro de estudos instalado na Universidade de São Paulo (USP). Os resultados do PGH foram apresentados em abril de 2003, com 99% do genoma humano sequenciado e 99,99% de precisão, e com a revelação de que o genoma humano possui aproximadamente 3,2 bilhões de nucleotídeos (pares de bases Adenina-Timina, Citosina-Guanina), cuja sequência é 99,9% igual entre todas as pessoas.⁷

De acordo com os estudos do PGH, foi verificado que a cada mil ou mais pares de bases, há um “erro de emparelhamento” entre as bases; uma Guanina (G) combina com a Timina (T), em vez de Citosina (C), se tornando assim uma fonte abundante de variação genética. Teoricamente, caso esses “erros” ou mutações ocorram em células germinativas (Germline), e sejam transmitidas para as gerações seguintes, e se fixem na população em uma frequência mínima de 1%, passam a ser consideradas como polimorfismos de nucleotídeo único (*SNPs*, do inglês *Single Nucleotide Polymorphisms*). Os *SNPs* são variações na sequência do DNA que ocorrem tanto em regiões codificadoras como não codificadoras do genoma. Hoje são conhecidos aproximadamente 10 milhões de *SNPs*, podendo ocorrer em qualquer gene, incluindo os que codificam receptores e transportadores de fármacos e vias de sinalização celular, podendo assim ser um importante determinante da resposta clínica aos fármacos.⁸

A partir dos dados gerados pelo PGH, surgiram outros importantes projetos com o objetivo de pesquisar variantes genéticas que afetam a saúde, doença, e respostas individuais a

medicamentos e fatores ambientais. Foi o caso do projeto *HapMap* ou “Mapa de Haplótipos”, do inglês *HapMap project*, cujas pesquisas subsidiaram a criação de um banco de dados com cerca de 80% de todas os *SNPs* catalogados com frequência maior que 10% (<ftp://ftp.ncbi.nlm.nih.gov/hapmap/>). Haplótipos são combinações de mutações genéticas que coexistem em um único cromossomo (*SNPs* próximos).⁸ O projeto *HapMap* foi um passo necessário para o Projeto 1000 Genomas, do inglês *1000 Genomes project*, lançado em 2008, como resultado de um esforço internacional de pesquisa para estabelecer o catálogo mais detalhado de variações genéticas humanas, tendo como foco a busca pela maioria das variantes genéticas que têm frequências de pelo menos 1% nas populações estudadas (<http://www.1000genomes.org/>).⁹

Os projetos *HapMap* e *1000 Genomas*, disponibilizam banco de dados com informações genéticas populacionais que permitem determinar a frequência alélica, até de variantes muito raras, em subgrupos populacionais distintos e comparar a sua prevalência. No entanto, apesar da existência desses extensos bancos de dados, ainda são raros os estudos com variações genéticas, que podem alterar a função de proteínas (“variantes funcionais”), envolvendo a população brasileira e as populações latino-americanas de modo geral. Populações essas que apesar de serem modelos clássicos dos efeitos da mistura em populações humanas, continuam subrepresentadas em estudos de diversidade genômica.⁵

A contribuição das variações genéticas para a variabilidade interindividual, observada na resposta clínica ou susceptibilidade a toxicidades às terapias farmacológicas, é explorada pela Farmacogenética e pela Farmacogenômica. Essas duas disciplinas são áreas da farmacologia clínica que se unem de forma multidisciplinar, para estudar a relação entre genótipo, incluindo mutações genéticas e polimorfismos, perfis de expressão gênica, que inclui o nível de expressão gênica de todos os genes no genoma, e fenótipo, como expressado na variabilidade de resposta ou toxicidade aos fármacos, entre os indivíduos. Farmacogenética comumente refere-se a efeitos envolvendo um número limitado de genes, frequentemente relacionados ao metabolismo de fármacos, enquanto a farmacogenômica envolve o estudo de padrões multigênicos complexos dentro do genoma.¹⁰

Os primeiros relatos farmacogenéticos documentados associavam uma resposta humana a fármacos, a uma determinada raça ou etnia. Durante a segunda Guerra Mundial, Alf Alvind e colaboradores observaram que aproximadamente 10% dos soldados afro-americanos, e apenas um pequeno número de soldados caucasianos, desenvolviam uma crise hemolítica aguda (hemólise de eritrócitos e anemia), ao receber uma dose média de *primaquina* ou de outros fármacos antimaláricos quimicamente relacionados. Mais tarde ficou demonstrado que

esta sensibilidade era causada por uma deficiência da enzima glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD), responsável pelo metabolismo dos eritrócitos (glóbulos vermelhos do sangue). Essa enzima é codificada por um gene altamente polimórfico localizado no cromossomo X.¹¹

Atualmente, um dos principais objetivos das pesquisas farmacogenéticas e farmacogenômicas, tem sido a busca por abordagens terapêuticas individualizadas e personalizadas, com base nas diferenças de características genéticas entre os indivíduos. Essas pesquisas, particularmente, buscam identificar genes que: *a)* predisponham às doenças; *b)* modulem respostas aos medicamentos; *c)* afetem a farmacocinética e farmacodinâmica de medicamentos; e *d)* estejam associados a reações adversas à medicamentos.¹⁰

As terapias antineoplásicas assumem posição de destaque não só sob o ponto de vista farmacogenético, mas por ser hoje uma das principais causas de morte no mundo, atingido níveis sem precedentes, atribuídos, em parte, ao aumento da expectativa de vida da população mundial.¹² No Brasil, estima-se, no biênio 2018-2019, a ocorrência de 600 mil casos novos de câncer, para cada ano. Excetuando-se o câncer de pele não melanoma (cerca de 170 mil casos novos), ocorrerão 420 mil casos novos de câncer.¹³

Nesse cenário, cresce cada vez mais a demanda de saúde pública por novas opções terapêuticas e, desde a década de 90, a indústria farmacêutica tem feito investimentos significativos nessa área terapêutica. Dentre os inúmeros avanços destaca-se, por exemplo, o lançamento, em 1996, do primeiro e melhor exemplo de terapia alvo anticâncer, o inibidor da tirosina quinase *BCR-ABL*, *mesilato de imatinibe*, para o tratamento da Leucemia Mielóide Crônica (LMC), cromossomo Philadelphia positivo (Ph+).¹⁴ A terapia alvo anticâncer, (*TAT*, do inglês *Targeted Anticancer Therapy*), refere-se às terapias antineoplásicas que apresentam mecanismos de atuação específicos em alvos bem definidos, normalmente proteínas envolvidas na tumorigênese e progressão do câncer, ou vias biológicas que, quando ativadas ou inativadas, pode resultar na regressão ou destruição do processo maligno, com eventos adversos minimizados sobre tecidos saudáveis.¹⁵

Com o sucesso do lançamento do *mesilato de imatinibe* e com a melhor compreensão da biologia do câncer e o conhecimento sobre as estruturas moleculares e vias de sinalização de receptores tirosina-quinase, diversas terapias alvo foram desenvolvidas, incluindo novos Inibidores de Tirosina-quinase (*TKIs*, do inglês *Tyrosine Kinase Inhibitors*) e produtos imunoterápicos, incluindo os anticorpos monoclonais (mAbs). Alguns dos *TKIs* disponíveis são relativamente específicos para o receptor de fator de crescimento epidérmico (*EGFR*, do inglês *Epidermal Growth Factor Receptor*), como o *erlotinibe* e o *gefitinibe*, enquanto outros como, *sunitinibe* e *sorafenibe*, agem em vários alvos, incluindo receptor do

fator de crescimento derivado de plaquetas (*PDGFR*, do inglês *Platelet Derived Growth Factor Receptor*) e receptor do fator de crescimento do endotélio vascular (*VEGFR*, do inglês *Vascular Endothelial Growth Factor Receptor*).^{12, 15,16}

Os anticorpos monoclonais (mAbs) fazem parte da classe das terapias imunoterápicas, e estão presentes em protocolos terapêuticos para uma variedade de indicações, incluindo o tratamento de câncer, como linfomas e tumores sólidos. É o caso, por exemplo, do *rituximabe* (MabThera®), antígeno-alvo *CD20*, aprovado pela Anvisa em junho de 1998 para Leucemia Linfóide Crônica e *trastuzumabe* (Herceptin®), antígeno-alvo *HER2*, aprovado em setembro de 1999, para o tratamento de pacientes com câncer de mama metastático que apresentam tumores com superexpressão do receptor de Fator de Crescimento Epidérmico Humano (*HER2*, do inglês *Human Epidermal Receptor*), que é um receptor de tirosina-quinase que regula o crescimento celular e sobrevivência. Os fármacos da classe de Anticorpos Monoclonais (mAbs) são designados com o sufixo “*mab*” (em português, “mabe”), que significa Anticorpo Monoclonal (*mAb*, do inglês *Monoclonal Antibody*), precedido de uma ou duas letras que identificam à sua origem, a saber: murinos (origem: camundongos), letra “*O*” (ex. *muromomabe*), quimérico (humano/camundongo), letras “*Xi*” (ex. *rituximabe*), humanizado (humano), letras “*Zu*” (ex. *trastuzumabe*), humano, letra “*U*” (ex. *ipilimumabe*).¹⁷

Ainda da área da imunoterapia, ocorreram importantes avanços, como o desenvolvimento de terapias baseadas em “Receptor de Antígeno Quimérico de Células T”, (do inglês *Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-cell therapy*). Nessa terapia, as células de linfócitos T (células de defesa) do paciente são colhidas e, em seguida, são “reprogramadas” em laboratório para se tornarem mais agressivas contra as células doentes. Após esse processo, elas são infundidas novamente no corpo do doente e passam a atacar diretamente o câncer. Outro exemplo, são as vacinas para câncer, que fazem com que o sistema imunológico ataque as células cancerígenas (ex.; *sipuleucel-T*, Provenge®, para câncer de próstata).¹⁸ Destaca-se ainda o desenvolvimento, em 2017, da terapia gênica, que é entendida como a capacidade do melhoramento genético por meio da correção de genes alterados (mutados) ou modificações sítio-específicas, que tenham como alvo o tratamento terapêutico. Um dos principais focos desta técnica é a otimização dos veículos de entrega (vetores) que, em sua maioria, são plasmídeos, nanoestruturados ou vírus – sendo estes últimos os mais estudados, devido à sua excelência em invadir as células e inserir seu material genético.¹⁹

Foi com base nesse contexto que se escolheu discutir, nesse trabalho, o impacto dos fatores étnico-raciais na resposta clínica e susceptibilidade à toxicidade aos medicamentos antineoplásicos. De acordo com o regulamento vigente para registro de medicamentos pela

Anvisa, não há obrigatoriedade de que os ensaios clínicos que apoiam o registro de medicamentos sejam realizados no Brasil. Assim, alguns medicamentos, de modo particular os medicamentos antineoplásicos, são registrados com dados de ensaios clínicos estrangeiros, não obstante o fato de a população brasileira ser uma das mais miscigenadas do mundo, com implicações importantes na farmacogenética populacional.^{6,20,21}

1.1 Farmacogenética aplicada às terapias antineoplásicas

As terapias antineoplásicas são particularmente relevantes, em termos farmacogenéticos, porque por si já provocam alta toxicidade.²² Alguns aspectos adicionais, relacionados à aplicação da farmacogenética ao câncer, devem ser considerados; há diferenças relacionadas ao tumor e ao paciente, como as mutações somáticas, presentes somente no genoma do tumor, que originam alvos específicos, e as variantes genéticas germinativas (*germline*) relacionadas ao paciente. De algum modo, ambas podem alterar a resposta clínica e a susceptibilidade do paciente aos efeitos tóxicos das terapias.²³

As diferenças em variações alélicas, em relação à função (variantes funcionais), em diferentes populações, determinam o quanto as enzimas metabolizadoras, transportadoras ou genes alvos dos fármacos, contribuem para essa variabilidade. Polimorfismos em enzimas do metabolismo podem afetar as reações de Fase I (oxidação, redução e hidrólise e modificação de grupos funcionais) e as reações de Fase II (conjugação, acetilação, glucoronidação, sulfatação e metilação), como no caso das enzimas metabolizadoras pertencentes às várias isoformas do citocromo P450, cujos genes são fonte de polimorfismos genéticos. O perfil metabólico de cada indivíduo pode ser alterado por esses polimorfismos, caracterizando os seguintes fenótipos: metabolizadores lentos, intermediários (comum à maioria da população) e rápidos. Referente às enzimas transportadoras, os polimorfismos genéticos podem afetar a absorção, biodisponibilidade e eliminação de vários fármacos.^{10,23}

A superfamília das proteínas chamadas enzimas do Citocromo (CYP) P450, é responsável pela metabolização da maior parte dos xenobióticos, tornando-se assim uma fonte relevante de variabilidade na farmacocinética e na resposta clínica aos fármacos. Os membros da superfamília das CYP's são agrupados em famílias (1, 2, 3, 4), sub-famílias (A, B, C, D), genes (1, 2, 3, 4) e variantes alélicas (*A, *B, *C, *D). Dentre os inúmeros membros dessa superfamília, 6 são responsáveis pelo metabolismo da vasta maioria dos fármacos (CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 e 3A4). Cada CYP apresenta expressão variável que é afetada por vários fatores biológicos e outros mecanismos, como polimorfismos genéticos, estado de doença etc.

O papel das enzimas CYPs na farmacocinética de fármacos para o tratamento de câncer é bem conhecido, assim como o impacto das diferenças étnicas das várias enzimas CYPs também foram bem descritas. As duas principais enzimas do Citocromo P450, com a maior expressão polimórfica, são as enzimas CYP2D6 e CYP2C19. Cerca de 70 polimorfismos de nucleotídeo único (*SNPs*) foram identificados no gene *CYP2D6*.^{23,24}

A superfamília de enzimas CYPs oferece muitos exemplos sobre como a frequência de inúmeros polimorfismos em farmacogenes varia amplamente entre as populações. Um exemplo extremo disso ocorre no gene *CYP3A5* que codifica a enzima *CYP3A5*, importante via de eliminação de diversos medicamentos de uso clínico. A frequência do alelo variante *CYP3A5*3*, que codifica uma isoforma inativa de *CYP3A5*, é <10% entre as populações subsaarianas e >90% entre europeus. No entanto, a frequência do alelo *CYP3A5*3* em brasileiros sadios vivendo no Rio de Janeiro e que se autoclassificaram como brancos ou pretos, foi de 78% e 32%, respectivamente. Ou seja, o alelo *CYP3A5*3* é três vezes mais frequente entre brasileiros autodeclarados pretos (32%) do que nos africanos (< 10%), e ocorre com menor frequência em brasileiros autodeclarados brancos (78%) do que nos europeus (>95%). A miscigenação de nossa população pode explicar essas discrepâncias, pois, independentemente da autodeclaração por “cor/raça”, conforme classificação do censo do IBGE, a maioria dos brasileiros tem ancestralidade europeia e africana, às quais se soma, em um número significativo de indivíduos, a ancestralidade ameríndia.²⁶

Além da superfamília das isoenzimas do citocromo P450 (CYPs), destacam-se também as proteínas quinases (PK, do inglês *Protein Kinases*), que são enzimas que catalisam a fosforilação de proteínas e são responsáveis por estímulos extracelulares e intracelulares, que fornecem um mecanismo altamente eficiente para o controle da atividade de proteínas. As proteínas quinases compõem a maior família de proteínas nos seres eucariontes, alcançando aproximadamente 2000 quinases no genoma humano. Muitas delas estão envolvidas na cascata de “comunicação” que ocorre no controle intracelular, na regulação e transdução de sinais.^{16,30}

Há vários exemplos de medicamentos antineoplásicos, cujas enzimas envolvidas nos mecanismos de sua ativação ou inativação, são afetadas por polimorfismos genéticos, dentre os quais, destacam-se: Antraciclinas (*doxorubicina*, *daunorubicina*), agentes alquilantes (*ciclofosfamida*, *dacarbazina*), platinas (*cisplatina* e análogos) e outros. Fármacos inibidores da ação de topoisomerase (*teniposídeo*, *etoposídeo*), e que agem em proteínas estruturais, como os inibidores de despolimerização de tubulina (*docetaxel* e *paclitaxel*), por exemplo, também são inativados pelo *CYP3A4*. Pacientes com atividade reduzida de *CYP3A4*, apresentam depuração reduzida e maior toxicidade por *docetaxel*. Os alcaloides da vinca (*vincristina*,

vinblastina), também são substratos para a enzima *CYP3A*, e são preferencialmente metabolizados pela *CYP3A5*, em comparação com o *CYP3A4*. O fármaco *vincristina*, da família dos alcaloides da vinca, é um substrato para a enzima *CYP3A* e é preferencialmente metabolizada pela *CYP3A5*, em comparação com o *CYP3A4*. A expressão do *CYP3A5* mostra diferenças entre afro-americanos (70% de prevalência) e caucasianos (20%), sendo que os afro-americanos tem menor toxicidade associada à *vincristina*, devido à depuração mais rápida da *vincristina* do que caucasianos. Os alcaloides da vinca estão associados a uma das mais devastadoras toxicidades observadas nas terapias antineoplásicas, que é a cardiotoxicidade.^{23,25}

A família de enzimas UDP-glucuroniltransferases (UGT), também é reconhecida como uma importante fonte de variabilidade genética, como as enzimas envolvidas no metabolismo de fármacos antimetabólitos, como os antagonistas de purina (*6-mercaptopurina*, *6-MP*, *tioguanina*, *6-TGN*) e *metotrexato* (MTX), cujos polimorfismo no gene *SLC19A1*, foi associado a níveis alterados em pacientes com LLA, submetidos a baixas doses de MTX, mostrando menor toxicidade e índice de recaídas em indivíduos quanto maior a expressão de *SLC19A1*. Ainda na classe de fármacos antimetabólitos, incluem-se: A *gemcitabina* (2',2'-difluorodeoxycytidine; dFdC), análogo estrutural da *deoxycitidina* (dCTP), inibidor de DNA polimerase, cujo polimorfismo do gene *Lys27Gln* da citidina desaminase (CDA), está associado à melhora de eficácia ou aumento da toxicidade (neutropenia grave e trombocitopenia), de pacientes usando platina e *gemcitabina*, com genótipo *Lys27Lys*. Outro agente antimetabólito é o *5-Fluorouracil* (*5-FU*), que se tornou um dos agentes antineoplásicos mais estudados, quanto à variabilidade de resposta em função de fatores étnicos, principalmente no que se refere às diferenças interindividuais na atividade da enzima DPD, cujo polimorfismo genético pode causar baixa atividade dessa enzima, podendo elevar os níveis de FdUMP, causando toxicidades neurológicas, hematológicas e gastrointestinais (Tabela 1).^{23,25}

Relacionado à farmacogenética do tumor, destaca-se a enzima MDR1 (*Multidrug Resistance 1*, glicoproteína-P), codificada pelo gene *ABCB1*, cujos polimorfismos genéticos estão associados à resistência do tumor à múltiplas drogas. As enzimas envolvidas no metabolismo fase II, como as Glutathione S-transferases (GST), também exibem polimorfismos genéticos que foram associados ao risco de câncer, toxicidade ou ineficácia e resistência à quimioterápicos. Destacam-se também as proteínas quinases (PK, do inglês *Protein Kinases*), que exibem variações genéticas, como a mutação *790Thr>Ile*, no domínio quinase da proteína ABL, que foi associada à resistência clínica ao *mesilato de imatinibe*, em pacientes com LMC avançada.^{22,23}

Tabela 1 - Exemplos de biomarcadores farmacogenéticos e seus impactos clínicos

Gene	Polimorfismo relevante	Fármaco-alvo	Ação	Relevância clínica
<i>TPMT</i>	<i>TPMT</i> *2, *3A, *3B, *3C	<i>6-mercaptopurina (6-MP)</i>	Níveis aumentados de 6-MP	Mielotoxicidade
<i>UGT1A1</i>	<i>UGT1A1</i> *28	<i>Irinotecano</i>	Níveis aumentados de SN-38	Diarreia grave, neutropenia
<i>ABCBI</i> <i>MDR1</i>		<i>Cisplatina e antraciclinas</i>	resistência a quimioterápicos	
<i>MTHFR</i>	<i>677C>T</i>	<i>Metotrexato</i>		
<i>GST</i>	<i>Deleção, Ile105Val</i>	<i>Agentes de platina</i>	Aumento do dano ao DNA	Toxicidade do fármaco aumentada
<i>DPD</i>	<i>DPD</i> *2A	5-FU	Níveis aumentados de 5-FU	Toxicidades neurológicas, hematológicas e gastrointestinais
<i>ABL</i>	<i>790Thr>Ile</i>	<i>Imatinibe</i>		Resistência clínica
	<i>790Thr>Met</i>	<i>Gefitibe</i>		Resistência
<i>CDA</i>	<i>Lys27Lys</i>	<i>Gemcitabina</i>	benefício clínico melhorado	neutropenia grave e trombocitopenia
<i>CBR1</i> , <i>CBR3</i>		<i>Doxorrubicina</i>	diminuição da atividade antitumoral	aumento da cardiotoxicidade

Fonte: Autor

Nota: Uma descrição detalhada sobre os exemplos da tabela encontra-se a seguir.

TPMT: tiopurina S-metiltransferase; UGT1A1: UDP família da glucuronosiltransferase 1 membro A1; MDR1: Resistência Multidrogas; MTHRF: Metileno tetrahydrofolato redutase; GST: glutationa S-transferase; DPD: dihidropirimidina desidrogenase; CDA: Citidina desaminase; CBR1/3: CBR1: Carbonil redutase 1.

Os polimorfismos genéticos dos nucleotídeos de *tioguanina* (6-TGN), metabólitos ativos da *azatioprina* (AZA) e da *6-mercaptopurina* (6-MP), são exemplos relacionados à farmacogenética do paciente. As tiopurinas são administradas na forma de pró-fármacos, principalmente para leucemias, e atuam como antagonistas das purinas, inibindo as sínteses de DNA e RNA, e induzindo à citotoxicidade/imunossupressão. A enzima geneticamente

determinada, tiopurina metiltransferase (TPMT), está envolvida no metabolismo desses agentes e, hipoteticamente, determina a resposta clínica às tiopurinas. A baixa atividade dessa enzima diminui a metilação das tiopurinas, resultando em potencial sobredose, enquanto altos níveis de TPMT levam à superprodução do metabólito tóxico *6-metilmercaptopurina* (6-MMP) e à não-efetividade terapêutica da AZA e da 6-MP. Várias mutações no gene da TPMT têm sido identificadas e correlacionadas com fenótipos de baixa atividade. A TPMT exibe polimorfismo genético que determina uma distribuição populacional trimodal da atividade enzimática medida em eritrócitos, na qual 89% dos indivíduos possuem atividade enzimática alta de TPMT, cerca de 11% apresentam atividade intermediária e 1 em cada 300 (0,3%) indivíduos, não apresenta atividade detectável. Esse mesmo padrão de distribuição de atividade enzimática foi descrito na população brasileira.^{23, 28}

Outra importante fonte de variações genéticas clinicamente relevantes, refere-se à família de enzimas de metabolismo UDP-glucuroniltransferases (UGT), que são enzimas microsossomais hepáticas com mais de 15 isoformas descritas em humanos. O quimioterápico *irinotecano*, que inibe a topoisomerase-I, comumente usado no tratamento de câncer colorretal, é um pró-fármaco convertido ao derivado ativo *7-etil-10-hidroxicamptocenina* (SN38) pela UGT. A variante *UGT1A*1*, responsável por essa ativação, apresenta expressiva variabilidade interindividual. Na quimioterapia, uma diminuição da taxa de glucuronidação tem se mostrado um fator importante na predição de toxicidade de *irinotecano*. A taxa de glucuronidação é reduzida em consequência do polimorfismo do gene da enzima *UGT1A1* que, em sua região promotora, apresenta sete repetições TA, em vez de seis do tipo selvagem. O alelo variante *UGT1A1 * 28* está associado a redução da expressão de *UGT1A1* que leva à redução da glucuronidação (SN-38). Os polimorfismos do promotor TAA são mais frequentes em caucasianos do que em Asiáticos que têm mais polimorfismos missense nos exons.²⁷

Quanto às enzimas relacionadas ao tumor, destaca-se a MDR1, do inglês, *multidrug resistance 1* (glicoproteína-P), que é codificada pelo gene *ABCB1*, sendo expressa em vários tecidos não-tumorais, como fígado, rim e intestino. Muitos tumores apresentam baixa expressão da MDR1, que aumenta após a administração de fármacos que sejam seus substratos. O aumento da expressão está associado à resistência a quimioterápicos como *vincristina*, *cisplatina* e antraciclina. Clinicamente, observa-se que a super-expressão da MDR1 se correlaciona com a redução da taxa de remissão e sobrevida. Um estudo farmacocinético indicou que o genótipo homozigoto *ABCB1 (1236C>T)* parece estar associado à uma maior exposição ao *irinotecano* e ao derivado (SN38).^{22,23}

O *metotrexato* (MTX), descoberto na década de 40, até hoje é amplamente utilizado, principalmente para leucemias, linfomas e câncer de mama, atuando como antagonista do folato. Polimorfismos no gene *SLC19A1* foram associados a níveis alterados em pacientes com LLA, submetidos a baixas doses de MTX, mostrando menor toxicidade e índice de recaídas em indivíduos, quanto maior a expressão de *SLC19A1*. Outro polimorfismo relacionado ao MTX é a substituição de uma “C” por uma “T” no nucleotídeo *677C>T* do gene que codifica a enzima metileno tetrahydrofolato redutase (MTHFR). Aproximadamente 10% da população americana branca, 20% de algumas populações italianas e 1% dos afro-americanos, são homocigotos para o alelo “T”.^{23,28}

Outro importante grupo de enzimas, que sofre variações genéticas clinicamente relevantes, refere-se ao grupo das enzimas envolvidas no metabolismo fase II, incluindo as Glutathione S-transferases (GST), como agentes de platina, potencialmente capazes de induzir dano oxidativo. Polimorfismo das GST's foi associado ao risco de câncer e toxicidade ou ineficácia de quimioterápicos. Outros membros dessa família, como *GST-P1e -A*, também exibem polimorfismo e foram associados à resistência à diversos quimioterápicos. A mutação *105Ile>Val* do gene GST-P1 foi associada ao aumento de sobrevida em paciente com câncer de mama em tratamento com agentes alquilantes ou radioterapia. Esse aumento foi associado à reduzida atividade da GST causada pelo polimorfismo *105Ile>Val*. Já em pacientes com LLA, a deleção homocigótica do alelo GST-T1, foi associada à risco aumentado de morte relacionada à quimioterapia. Estudos com pacientes com câncer de cabeça e pescoço, em uso de *cisplatina*, *docetaxel* e *5-FU*, demonstraram que as doses da combinação quimioterápica para a população japonesa era de 80% das doses usadas na população americana, e os japoneses ainda tinham uma incidência de 19% de neutropenia grau 3 ou 4, em comparação com apenas 8% na população dos EUA.²⁵

O fármaco *5-Fluorouracil* (*5-FU*), que faz parte dos agentes antimetabólitos, se tornou um dos agentes antineoplásicos mais estudados, no que se refere à variabilidade de resposta em função de fatores étnicos. Foi demonstrado que de 80% a 85% da dose de *5-FU* administrada aos pacientes, é catabolizada para o metabólito inativo monofosfato de fluorodesoxiuridina (FdUMP), pela enzima Dihidropirimidina Dehidrogenase (DPD) no fígado e somente 1 a 3% da dose original de *5-FU* são responsáveis pelos efeitos citotóxicos nas células tumorais e em tecidos normais através da ação anabólica. Essa ação inibe a síntese de DNA e processamento e função do RNA. Diferenças interindividuais na atividade da enzima DPD, por polimorfismos genéticos, podem causar baixa atividade dessa enzima, podendo elevar os níveis de FdUMP, causando toxicidades neurológicas, hematológicas e gastrointestinais.^{25,27,29}

O fármaco *mesilato imatinibe* faz parte da família dos inibidores das proteínas quinases e atua inibindo a tirosina quinase *BCR-ABL1*, resultante da translocação t (9;22) (q34;q11), que ocorre em doenças mieloproliferativas, em especial na LMC. O *mesilato de imatinibe* também inibe o receptor proteína quinase cKit que é constitutivamente ativado em tumores estromais gastrointestinais (GIST), devido à ocorrência de mutações somáticas. Resistência clínica ao *mesilato de imatinibe* foi observada em pacientes com LMC avançada, e parece estar associada a mutação 790Thr>Ile, no domínio quinase da proteína ABL. A adoção de testes farmacogenéticos a fim de se identificar os pacientes com maior risco de resistência a esses fármacos, representará uma ferramenta de grande valor para o ajuste da conduta clínica na medida em que alternativas terapêuticas para essa resistência sejam desenvolvidas.^{16,23}

Após o *mesilato de imatinibe*, outros fármacos que apresentam maior seletividade para células tumorais, e que exibem efeitos sobre o câncer de pulmão de células não-pequenas (CPNPC), como o *gefitinibe* e *erlotinibe*, foram desenvolvidos. Eles são inibidores competitivos, se ligam ao sítio de ligação da Adenosina trifosfato, ATP, da atividade tirosina quinase do *EGFR*. Embora tenham apresentado significativo ganho de sobrevida para os pacientes, outros estudos mostraram que a maioria dos pacientes responsivos apresentavam mutações no *EGFR*. Nos pacientes que apresentaram progressão da doença, portanto, ineficácia do tratamento, foi demonstrado que a resistência ao *gefitinibe* era causada pela mutação 790Thr>Met. Pacientes de origem asiática parecem apresentar uma sobrevida média significativamente maior do que indivíduos de todos outros grupos étnicos estudados, em uso *gefitinibe* para tratamento de CPNPC. Foi encontrada na população asiática uma maior prevalência de mutações somáticas (entre 20 e 40%, em comparação com 6% em outras populações), nos exons 18 a 21 do *EGFR*. Esse é um exemplo de diferenças nos genes alvos que afetam a resposta ao fármaco e, particularmente relevante, tendo em vista que o câncer de pulmão tem a maior taxa de incidência no mundo, 1,8 milhão em 2012. Para o Brasil, estimam-se 18.740 casos novos de câncer de pulmão entre homens e de 12.530 nas mulheres, para cada ano do biênio 2018-2019.^{13,23,27}

A *gemcitabina* (2',2'-difluorodeoxycytidine; dFdC), outro agente importante utilizado no tratamento de tumores sólidos, é um análogo estrutural da *deoxycitidina* (dCTP). Ela é fosforilada intracelularmente pelas quinases-nucleosídeo aos nucleosídeos ativos difosfato (dFdCDP) e trifosfato (dFdCTP). A *gemcitabina* entra para o meio intracelular através dos transportadores de nucleosídeos equilibrativos (hENTS: *human Equilibrative Nucleoside Transporters*) e concentrativos (hCNTs: *human Concentrative Nucleoside Transporters*). O principal transportador de *gemcitabina* é o *hENT1*, cuja expressão está relacionada

significativamente aos desfechos clínicos, de modo que os pacientes com maior nível de *hENT1*, apresentam maior sobrevida livre de progressão e sobrevida global. A inativação da *gemcitabina* é realizada pela enzima citidina desaminase (CDA). Estes resultados podem ser explicados pela maior exposição sistêmica à *gemcitabina* associada ao polimorfismo *Lys27Lys* da CDA.^{27,31}

Relacionado aos fármacos da classe das antraciclinas, destaca-se uma das mais devastadoras toxicidades observadas nas terapias antineoplásicas, que é a cardiotoxicidade associada à dose administrada desses fármacos. As antraciclinas, dentre as quais incluem-se os fármacos *daunorrubicina*, *doxorubicina*, *epirubicina* e *idarrubicina*, são antibióticos antitumorais que interferem nas enzimas envolvidas na cópia do DNA durante o ciclo celular. Em 1997, o primeiro estudo amplo demonstrou um risco aumentado de cardiotoxicidade (risco relativo 1,7 vezes maior), independente da dose, entre afro-americanos tratados com antraciclinas, independente da etnia. O mecanismo pelo qual os afro-americanos pode ser mais sensível à cardiotoxicidade ainda não está claro, mas sabe-se que em pacientes asiáticos foram relatados vários polimorfismos etnicamente variantes que influenciam na farmacocinética da *doxorubicina*. Um desses polimorfismos refere-se à enzima *CBR1* (carbonil redutase 1) e *CBR3*, genes cujos produtos catalisam a conversão de *doxorubicina* em *doxorubicinol*. O *doxorubicinol* é um metabolito que se acredita ter diminuição da atividade antitumoral, mas que tem sido associada ao aumento da cardiotoxicidade em animais.²⁵

1.2 Registro sanitário de medicamentos pela Anvisa: Base Legal

Casos de grave risco à saúde coletiva em decorrência do consumo de produtos e serviços de saúde, como os medicamentos, levaram a identificação desses, como alvo de controle sanitário e em alguns casos, acabaram desempenhando avanços nos sistemas de proteção à saúde. Normas e órgãos para regulamentar e controlar os diferentes objetos de interesse sanitário foram sendo criados à medida que a economia do Brasil se industrializava e o Estado se modernizava. Na década de 70, foram adotadas as principais legislações que definem as competências das autoridades sanitárias públicas nessa área. A Lei nº 6.360 de 23 de setembro de 1976 (Lei 6360/1976), é a principal Lei atualmente vigente no Brasil, que trata da vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos. A Lei nº 6.360/1976 proíbe a industrialização, exposição à venda e entrega ao consumo de qualquer medicamento, antes de registrado no Ministério da Saúde (art. 12 c/c art. 1º), bem como estabelece requisitos

específicos para a obtenção do registro, tais como o reconhecimento, por meio de comprovação científica e de análise, de que o produto seja seguro e eficaz para o uso a que se propõe, e possua a identidade, atividade, qualidade, pureza e inocuidade necessárias (art. 16, II).³²

No Brasil, o controle sanitário de medicamentos, incluindo sua regulação, é atualmente exercido pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), criada pela Lei nº 9.782/1999, com a finalidade institucional de promover a proteção da saúde da população, por intermédio do controle sanitário da produção e da comercialização de produtos e serviços submetidos à vigilância sanitária, inclusive dos ambientes, dos processos, dos insumos e das tecnologias a eles relacionados, bem como o controle de portos, aeroportos e fronteiras.³³ E no desempenho de suas atividades de vigilância sanitária, a Anvisa participa de fóruns, grupos técnicos e organizações internacionais de convergência regulatória, como é o caso do Conselho Internacional de Harmonização de Requisitos Técnicos para Registro de Produtos Farmacêuticos para Uso Humano (*ICH*, do inglês *International Council on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use*), (www.anvisa.gov.br). O *ICH* foi criado em 1990, pelas autoridades regulatórias dos Estados Unidos, Japão e Europa e associações de indústrias farmacêuticas, com o objetivo de harmonizar os regulamentos relacionados ao registro de medicamentos entre os países membros (<https://www.ich.org/home.html>).

À época da criação do *ICH* a indústria se internacionalizava, buscando novos mercados globais, e havia muita divergência de requisitos técnicos entre os países, exigindo da indústria a realização de muitos testes, demorados e caros, e às vezes duplicados, para aprovação do registro de medicamento em cada país.³⁴ Atualmente, o *ICH* é constituído por representantes das autoridades regulatórias e associações das indústrias dos países fundadores, além de membros representantes das autoridades regulatórias do Canadá, Suíça, China, Singapura e República da Coreia (<https://www.ich.org/home.html>). Em novembro de 2016, a Anvisa foi aceita como membro do *ICH* e, desde então, tem empenhado um grande esforço para harmonizar as regulamentações sanitárias nacionais e implementar os guias editados pelo *ICH* (www.anvisa.gov.br).

A Resolução da Diretoria Colegiada da Anvisa - RDC nº 200/2017 e RDC nº 55/2010, regulamentam o registro de medicamentos sintéticos e biológicos, respectivamente. Para comprovação de segurança e eficácia de medicamentos e produtos biológicos, para fins de aprovação de registro sanitário, pela Anvisa, as RDCs determinam que as empresas interessadas deverão apresentar relatórios contendo os ensaios não clínicos e clínicos de fase 1, 2 e 3. No caso de doenças de grave ameaça à vida ou altamente debilitantes, desde que seja

demonstrada, para ambos os casos, como necessidade médica não atendida, a empresa poderá apresentar, excepcionalmente, o relatório de ensaios clínicos contendo estudos de fase 2 concluídos e estudos de fase 3 iniciados, quando aplicável. De acordo com as RDCs nº 200/2017 e 55/2010, não há obrigatoriedade de que o desenvolvimento clínico do medicamento a ser registrado seja conduzido no Brasil.^{20,21} Entretanto, caso os patrocinadores optem por realizar os ensaios não clínicos, ou clínicos, fase 1, 2 e 3, no Brasil, deverão solicitar a anuência da Anvisa, atendendo aos requisitos do regulamento específico, RDC nº 09/2015, e aos requisitos de ética em pesquisas em seres humanos (Res 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde – CNS).^{35,36}

1.3 A participação da população brasileira em desenvolvimento clínico de medicamentos

Os ensaios clínicos, etapa mais cara e demorada do processo de desenvolvimento de medicamentos, consistem na investigação sobre os efeitos da administração de um produto investigacional em grupos de seres humanos, tendo como objetivo comprovar sua segurança, sua eficácia, avaliar a dose recomendada e verificar a ocorrência de eventos adversos. A capacidade de desenvolvimento de novos medicamentos está, dessa forma, diretamente relacionada às competências para realização desses testes. Diversos fatores determinam a competitividade dos ensaios clínicos de um país, como custo, recrutamento de pacientes, infraestrutura e ambiente ético-regulatório. Em função de sua natureza intensiva em pessoas e dependente da oferta de voluntários, da estrutura hospitalar e das exigências regulatórias, os ensaios clínicos, principalmente de empresas multinacionais, são realizados, em geral, em centros de vários países.³⁷

Nesse cenário, entre 2005 e 2012, o maior crescimento anual médio de ensaios clínicos ocorreu nas regiões da Ásia (30%) e da América Latina/Caribe (12%); outras regiões geográficas tiveram taxas de crescimento inferiores à média mundial (8%). O maior crescimento médio anual ocorreu nas regiões de renda média-baixa (33%) e de baixa renda (21%). As economias emergentes dos países de renda média baixa (Irã, China, Egito), tiveram o maior crescimento específico por país na região; outros países incluíram Coreia do Sul, Japão, Índia, Brasil e Turquia.³⁸ Os níveis de renda atribuídos aos países foram baseados na classificação, do banco mundial (<https://www.worldbank.org/>).

O crescimento acentuado de ensaios clínicos em países como Coreia do Sul, China, Índia, Leste Europeu e América Latina, é explicado, em termos de vantagens competitivas, pela alta velocidade na captação de pacientes e pelo menor custo do teste por paciente, condicionada

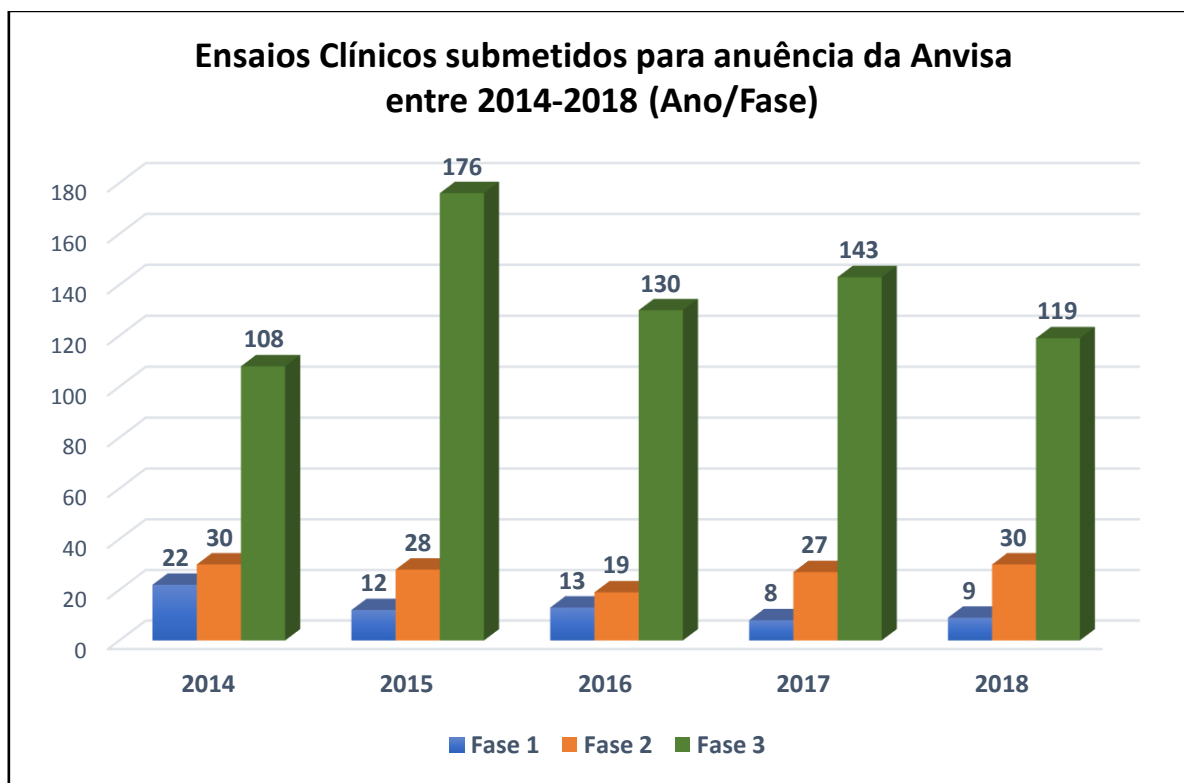
à disponibilidade de recursos humanos capacitados e de regulamentação sanitária e ética adequada. Por outro lado, a alta velocidade na captação de pacientes pode ser explicada, entre outros aspectos, pela fragilidade dos sistemas de saúde desses países, que cria uma população sem acesso a tratamentos de saúde específicos e que vê, a participação em ensaios clínicos, como uma forma de obter melhor atendimento de saúde. Esse cenário faz com que as autoridades regulatórias ampliem suas exigências acerca do controle de variações étnicas na resposta clínica e susceptibilidade à eventos adversos aos medicamentos testados.³⁷

Um aspecto relevante dessa chamada globalização do desenvolvimento clínico de medicamentos, é que, na verdade, os ensaios não clínicos e os clínicos de fase 1 e 2, normalmente são realizados nos locais onde se descobrem os novos fármacos e em países desenvolvidos, respectivamente, como Estados Unidos, Europa e Japão, enquanto os ensaios clínicos que são efetivamente globalizados, são os ensaios clínicos de fase 3. Nessa fase, as principais características do medicamento em desenvolvimento estão, em sua maior parte, definidas, e, portanto, com baixa interveniência dos profissionais dos países emergentes, que se dedicam principalmente a executar os testes dentro de padrões preestabelecidos e monitorar a geração de dados.³⁸

A exemplo de outros países emergentes, no Brasil, a condução de ensaios clínicos de fase 3 ainda é preponderante, em relação aos demais estágios de desenvolvimento clínico. É o que se observa a partir dos dados de 2017 e 2018, divulgados nos Relatórios de Atividades da Coordenação de Pesquisa Clínica de Medicamentos e Produtos Biológicos da Anvisa (COPEC),^{39,40} e em dados extraídos do Sistema de Cadastro de Pesquisa Clínica (SCPC) da Anvisa, sobre os ensaios clínicos submetidos para anuência da agência entre 2014 e 2016, por indústrias farmacêuticas e/ou seus representantes (Gráfico 1).

Até a publicação da RDC nº 09, em fevereiro de 2015, que trata de pesquisa clínica, não havia prazo estabelecido em norma, para análise dos pedidos de anuência de ensaios clínicos, pela Anvisa. A partir da publicação dessa nova resolução, a Anvisa passou a ter prazos máximos para se manifestar em relação a esses pedidos (90 dias ou 180 dias, a depender da complexidade dos processos). Por essa razão, a fixação de prazos poderia explicar o aumento do número de submissões de pedidos de anuência de ensaios clínicos (176), no ano de 2015. Confirmando a tendência anteriormente mencionada, sobre a globalização somente de ensaios clínicos de fase 3, verifica-se no Gráfico 1, que esses ensaios clínicos foram preponderantes no Brasil, em todo o período avaliado.

Gráfico 1 - Ensaio clínicos submetidos para anuência da Anvisa (2014 - 2018)



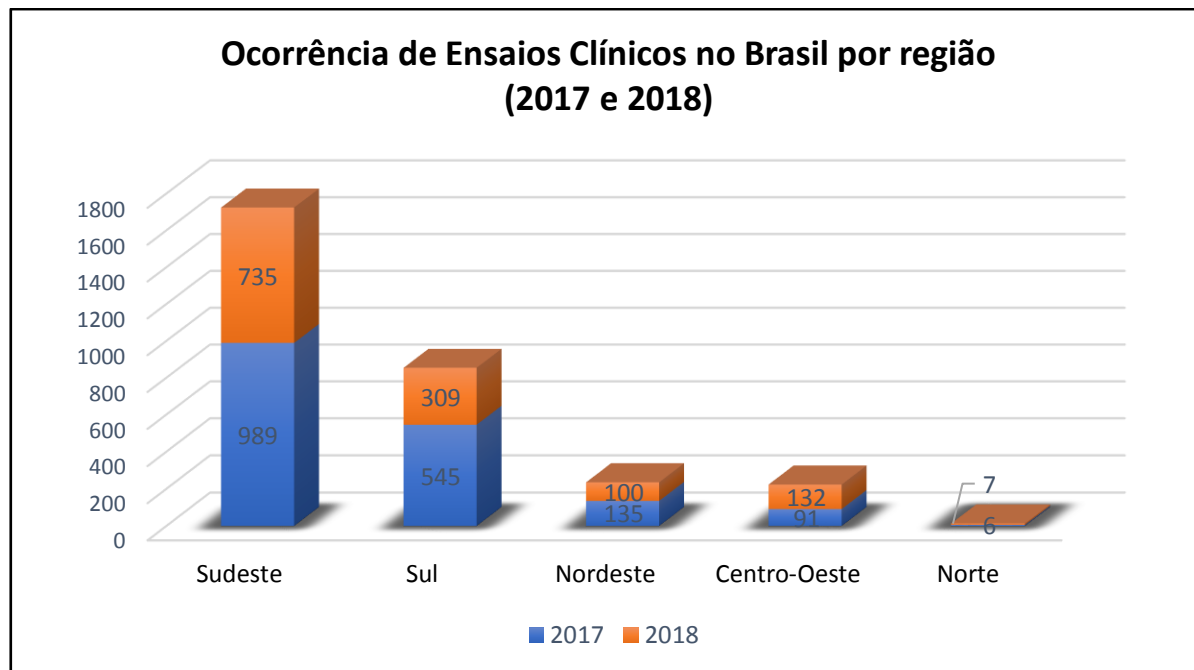
Fonte: SCPC e Relatório anual de atividades COPEC/Anvisa, 2017/2018

(<http://portal.anvisa.gov.br/pesquisa-clinica>)

Outro aspecto relevante a ser observado, refere-se à distribuição dos centros onde os ensaios clínicos foram realizados, cujos dados demonstram que há uma discrepante concentração de ocorrência de ensaios clínicos nas regiões Sul e Sudeste do Brasil. Nesse sentido, verifica-se que as diferentes populações étnico-raciais brasileiras nem sempre estão representadas nos ensaios clínicos. Os dados do relatório da COPEC demonstraram que os ensaios clínicos autorizados em 2017 e 2018, foram preponderantemente concentrados nas regiões Sul e Sudeste do Brasil (Gráfico 2).^{39,40}

Em 2017, dos 1.766 locais de ocorrência de ensaios clínicos autorizados, 87% se concentraram nas regiões Sul e Sudeste, com ênfase nos estados de São Paulo (728 ocorrências) e Rio Grande do Sul (378 ocorrências). A região Norte recebeu o menor número de ensaios clínicos nesse período, com apenas 6 locais de ocorrência de ensaios clínicos (Gráfico 2).³⁹

Gráfico 2 - Número de ocorrências de ensaios clínicos no Brasil por região (2017 - 2018)



Fonte: Relatório de Atividades da COPEC/Anvisa, 2017/2018 (<http://portal.anvisa.gov.br/pesquisa-clinica>)

Referente aos dados do ano de 2018, observou-se que não houve alteração no perfil de locais de ocorrência de ensaios clínicos; dos 1.283 locais, a maioria (81,4%), se concentrou nas regiões Sul e Sudeste, com ênfase nos estados de São Paulo (547 ocorrências) e Rio Grande do Sul (209 ocorrências). Novamente, a região Norte recebeu o menor número, com apenas 7 locais de ocorrência de ensaios clínicos⁴⁰ (Gráfico 2).

1.4 Coleta de dados étnico-raciais de ensaios clínicos pela FDA

O paradigma do desenvolvimento de medicamentos nas últimas décadas envolveu a condução de ensaios clínicos multirregionais (ECMRs), isto é, em vários países de diferentes regiões, com o objetivo de primeiro registrar os novos medicamentos no Ocidente (ex: Estados Unidos e União Europeia), e depois extrapolar os resultados para outras regiões (ex.: Ásia). Nesse exemplo, essa extrapolação implica em conduzir estudos locais ou regionais em asiáticos ou substituí-los por estudos pontes entre os dados asiáticos e os dados globais. A autoridade regulatória americana (FDA, do inglês *Food and Drug Administration*) observa que a coleta de dados sobre a raça e/ou etnia é fundamental para identificar sinais específicos da população. E, por essa razão, estabeleceu recomendações sobre o uso de uma abordagem padronizada para

coletar e relatar dados de diferentes grupos étnicos e raciais, em submissões de ensaios clínicos a serem conduzidos nos Estados Unidos e no exterior. Essas recomendações foram publicadas inicialmente em 1998 (314.50(5)), e em 2005, passaram a fazer parte de um guia intitulado “Coleta de dados sobre raça e etnia em ensaios clínicos”, do inglês, *Trials Collection of Race and Ethnicity Data in Clinical Trials*, cuja última versão é de 2016.^{41,42}

A expectativa da *FDA* é que os patrocinadores incluam nos ensaios clínicos, participantes que representem as populações clinicamente relevantes em relação à idade, gênero, raça e etnia, e que o uso de uma terminologia padrão permita que a coleta de dados desses subgrupos seja consistente. A classificação étnica e racial adotada pela *FDA*, baseia-se no contexto sócio-político e não científico ou antropológico, e tem o objetivo de fornecer um padrão mínimo para a coleta de dados sobre raça e etnia, a partir da auto-declaração dos participantes de ensaios clínicos. Referente à etnia, são duas as categorias mínimas recomendadas no guia: Hispânico ou Latino ou Não Hispânico ou Latino. Quanto à raça, as categorias mínimas recomendadas são: Índio americano ou nativo do Alasca; Asiático; Negro ou afro-americano; Nativos havaianos ou outras ilhas do Pacífico e Branco.⁴²

Apesar de não haver uma obrigatoriedade regulatória para incluir todos os subgrupos demográficos como participantes em ensaios clínicos, a *FDA* exige que os patrocinadores apresentem os dados sobre o recrutamento de subgrupos demográficos (incluindo raça) nos relatórios anuais referente à investigação de novos medicamentos e também realizem análises de dados de segurança e eficácia por subgrupos demográficos, nas solicitações de registro de medicamentos.⁴³

A definição de asiático nesse guia refere-se a pessoas que tem origem em qualquer dos povos originais do Extremo Oriente, Sudeste Asiático ou do subcontinente indiano, incluindo, por exemplo, Camboja, China, Índia, Japão, Coreia, Malásia, Paquistão, as ilhas filipinas, Tailândia e Vietnã. Com essa definição tão ampla, parece não haver base científica para essa classificação e coleta de dados “asiáticos”, o que poderia levar a conclusões equivocadas. Por outro lado, sabe-se que há mais de 40 diferentes populações, minorias étnicas, subgrupos indígenas em todo o território asiático. A designação de “asiáticos” às vezes foi atribuída às populações do leste asiático (chineses, japoneses, mongóis e coreanos), sul-asiáticos (Gujarati, Tamils e Sri Lanka cingalesa) e asiáticos centrais (Tajiquistão). No entanto, a extensão da diferenciação genética entre essas populações é suficiente para segregar indivíduos de acordo com sua informação genética.²

Assim, o uso do termo “Asiáticos” ou “Asiáticos orientais” no desenvolvimento de medicamentos, subestima a diversidade genética em um vasto continente, e ainda pode exagerar

quanto ao seu impacto na variabilidade de resposta clínica aos fármacos. Dessa forma a definição da população por raça, etnia, fisionomia, ou de acordo com a região geográfica ou país em que essa população está sediada, na visão de alguns autores, parece inadequada e outros critérios deveriam ser utilizados, não necessariamente relacionados à raça, etnia ou região geográfica.²

1.5 Aceitabilidade de dados clínicos estrangeiros para registro de medicamentos (Guia ICH E-5)

Reconhecendo o impacto que as diferenças étnico-raciais da população local, em relação à população estrangeira ou ocidental, poderiam representar na exposição e resposta clínica aos medicamentos, as autoridades regulatórias de países asiáticos, exigiam, na década de 80 e 90, que o desenvolvimento clínico completo de novas drogas fosse realizado obrigatoriamente na população local. Essa era a condição para a submissão de pedido de registro de novos medicamentos e produtos biológicos nesses países.³⁴ Essa prática foi considerada como um dos motivos que levaram ao atraso na aprovação de registro e acesso das populações desses países às novas terapias. Estima-se que ao longo desse período, houve um atraso de 7 a 10 anos na aprovação de medicamentos no Japão, na Coreia do Sul e em Taiwan, período em que o desenvolvimento de novas terapias evoluía nos Estados Unidos (EUA) e Europa, seguidos por outros países como, Canadá, Austrália, Nova Zelândia, África do Sul e América do Sul.^{25,34}

Em 1998, como parte de um esforço internacional pelos Estados Unidos e outros países, para harmonizar os requerimentos técnicos para o desenvolvimento e regulação de medicamentos, a FDA publicou um guia intitulado “Fatores Étnicos na Aceitabilidade de Dados Clínicos Estrangeiros” (ICH-E5(R1), do inglês *Ethnic factors in the acceptability of foreign clinical data*). O objetivo do guia ICH E-5 é facilitar o registro de medicamentos entre regiões participantes do ICH, oferecendo uma estratégia regulatória e de desenvolvimento para se avaliar o impacto de fatores étnicos sobre os efeitos dos medicamentos, como segurança e eficácia, por exemplo. Considerando esses e outros fatores, o guia ICH-E5 propôs o desenho de ensaio Ensaios Clínicos Multirregionais (MRCTs, do inglês, *Multi-Regional Clinical Trials*) adequadamente planejado, como um meio de avaliar a heterogeneidade de resposta a um tratamento e extrapolação dos dados clínicos.^{41,42}

O guia ICH E-5 estabeleceu critérios para avaliação do impacto potencial dos fatores étnicos, tanto extrínsecos como intrínsecos, com o propósito de que a realização de estudos reduzidos, chamados de “estudos pontes”, como estudo farmacocinético, estudo

farmacodinâmico e estudo de dose-resposta, por exemplo, pudessem ser uma alternativa ao desenvolvimento clínico completo de um medicamento em cada região do globo. Isso não só reduziria os custos do desenvolvimento, como também representaria um ganho importante para a saúde pública, permitindo o acesso mais oportuno dos pacientes às novas terapias.³⁴ O guia considera três grandes grupos raciais: asiáticos, negros e caucasianos. Como os fatores étnicos têm o potencial de afetar a resposta aos medicamentos em algumas subpopulações, o guia *ICH-E5* fornece uma estrutura geral para avaliar os medicamentos em relação à sua sensibilidade aos fatores étnicos (“medicamentos etnicamente sensíveis”). O guia destaca algumas características que devem ser observadas para demonstrar o potencial de sensibilidade étnica dos medicamentos, dentre elas: perfil farmacocinético, faixa terapêutica, enzimas de metabolização, biodisponibilidade, interação medicamentosa, etc.^{41,44,45}

Por exemplo, se houver a preocupação de que fatores étnicos possam alterar a eficácia ou a segurança de um medicamento etnicamente sensível em determinada região, os dados clínicos estrangeiros não podem ser integralmente extrapolados para a nova região e o guia recomenda que sejam realizados “estudos pontes” adicionais nessa nova região, como estudos de caracterização do perfil farmacocinético e, quando possível, farmacodinâmico e de dose-resposta, em uma população representativa da nova região. E ainda, se os dados estrangeiros não atenderem aos requerimentos regulatórios da nova região, ensaios clínicos incluindo diferentes sub-grupos, como, por exemplo: hepáticos e renais e/ou novos comparadores, com respectivas doses e regimes posológicos aprovados da nova região, além de estudos de interação droga-droga.⁴⁴

Como estratégia de desenvolvimento global de medicamentos, os patrocinadores devem definir o perfil farmacocinético, farmacodinâmico, dose-resposta, determinar se o medicamento é etnicamente sensível ou insensível e discutir com as autoridades regulatórias dos diferentes países onde se pretende registrar o medicamento, sobre a necessidade de realização de “estudos pontes”, antes da conclusão do desenvolvimento clínico e sobre a inclusão de populações representativas desses países no desenvolvimento clínico.⁴⁴

Caso os fatores étnicos sejam desconhecidos e possivelmente importantes, o guia sugere três opções, tomando-se por base o exemplo dos Estados Unidos: *i.* conduzir os ensaios clínicos inteiramente fora dos Estados Unidos em uma população que não seja representativa e realizar um “estudo ponte” em uma região que seja; *ii.* conduzir um estudo em uma população que não seja representativa e em outra que seja; *iii.* conduzir todos os ensaios clínicos em uma população que inclua uma ampla variedade de grupos étnicos.⁴⁴

1.6 Planejamento de Ensaio Clínicos Multirregionais (MRCTs) – Guia ICH E17

Na era da globalização do desenvolvimento de medicamentos, pode ser desafiador para um patrocinador conduzir um programa de desenvolvimento clínico de medicamentos globalmente, em parte devido a requisitos distintos e às vezes conflitantes das autoridades regulatórias. Ao mesmo tempo, as autoridades enfrentam desafios crescentes na avaliação de dados de Ensaio Clínicos Multirregionais (MRCTs), para aprovação do registro de medicamentos. Os dados dos MRCTs são frequentemente submetidos a várias autoridades regulatórias, sem uma visão regulatória previamente harmonizada sobre o programa de desenvolvimento.⁴⁶

Dessa forma torna-se fundamental a racionalização do desenvolvimento global de novos medicamentos, com redução de custos e com um planejamento adequado dos MRCTs, para que os dados possam ser aceitos pelas autoridades regulatórias de todas as regiões e países, como a principal fonte de evidências para apoiar a aprovação de registro comercial de medicamentos, permitindo o melhoria do acesso dos pacientes às novas terapias, no menor tempo possível. Nesse sentido, em 2017, o ICH editou um novo guia, complementar ao guia ICH E-5, sob o título: “Princípios Gerais para o Planejamento e o Desenho de Ensaio Clínicos Multirregionais” (ICH E-17, do inglês *ICH guideline E17 on general principles for planning and design of multi-regional clinical trial*).⁴⁶

O guia ICH E17 descreve os princípios gerais e questões específicas para o planejamento e projeto de MRCTs, devendo ser utilizado em conjunto com o guia E5 e outros guias relacionados do ICH. Os MRCTs conduzidos de acordo com o guia ICH E17 permitem a investigação dos efeitos do tratamento, incluindo avaliações de segurança na população geral, bem como investigações do impacto potencial de fatores intrínsecos e extrínsecos sobre o efeito do tratamento. O guia ICH E17 possibilita aumentar o conhecimento científico sobre como os efeitos do tratamento variam entre regiões e populações em relação a um único protocolo de estudo e como essa variação pode ser explicada por fatores intrínsecos e extrínsecos.

São sete princípios básicos para o desenvolvimento de ECMRs preconizados pelo guia ICH E17, entre os quais destacam-se: aumento da eficiência de desenvolvimento de medicamentos para submissão simultânea em diferentes países e regiões; identificação prévia (antes dos estudos confirmatórios) ao desenvolvimento de medicamentos, de fatores intrínsecos e extrínsecos; alocação estratégica do tamanho de amostra para as regiões; Assegurar a alta qualidade do projeto de estudo e conduta de acordo com os princípios de Boas Práticas Clínicas

(BPC) em todas as regiões; comunicação eficiente entre patrocinadores e autoridades regulatórias, etc.⁴⁶

No planejamento do MRCTs, deve-se considerar os fatores importantes que apontam regiões com potencial de apresentar variabilidade na resposta aos medicamentos, em comparação aos resultados gerais do estudo. As respostas dos participantes a diferentes medicamentos podem ser mais ou menos sensíveis a fatores intrínsecos, levando à variabilidade regional. Por exemplo, polimorfismos genéticos nas enzimas de metabolização do fármaco ou sensibilidade do seu receptor, ou peso corporal e idade, podem ter impacto na farmacocinética e na farmacodinâmica, assim como na eficácia e segurança do fármaco. Isso se aplica não apenas ao medicamento experimental, mas também a comparadores e uso concomitante de medicamentos, que também deve ser levado em consideração durante o planejamento dos MRCTs.⁴⁶

Os projetos de desenvolvimento clínico inicial de medicamentos devem ser adequadamente planejados, devendo-se observar critérios importantes sobre a condução de estudos farmacocinéticos e farmacodinâmicos ou ambos, dentre os quais: realização dos estudos farmacocinéticos nos principais grupos étnicos para as regiões a serem incluídas nos MRCTs; avaliação da necessidade de estudos farmacodinâmicos, com base nos resultados dos estudos farmacocinéticos; estabelecimento de regimes posológicos adequados para todas as populações étnicas participantes, etc.⁴⁶

2. JUSTIFICATIVA

Atualmente a Anvisa não possui regulamentação específica que estabeleça critérios ou diretrizes para a aceitação dos dados clínicos estrangeiros, como principal fonte de evidências para o registro de medicamentos. Atualmente as empresas não são obrigadas a realizar os ensaios clínicos no Brasil, para aprovação do registro de medicamentos. Nesse sentido, esse tema é de extrema relevância para a saúde pública, uma vez que a relação risco-benefício dos medicamentos, de modo particular, a dos antineoplásicos, pode ser alterada por fatores étnicos-raciais, e afetar a resposta clínica ou causar eventos adversos aos pacientes. Existem guias internacionais que recomendam a utilização de abordagens alternativas à realização do desenvolvimento clínico completo, em todos os países e regiões onde se pretende registrar os medicamentos, desde que atendidos determinados critérios. Dentre essas abordagens alternativas, citam-se a realização “estudos pontes” (do inglês, *bridging studies*), dentre os quais, estudos farmacocinéticos, farmacodinâmicos ou estudos de dose-resposta, que

permitam a extrapolação de dados clínicos estrangeiros para as populações locais. Tais abordagens encontram-se descritas nos guias ICH E-5 e E-17.^{44,46}

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Demonstrar a relevância da elaboração de instrumento regulatório que estabeleça critérios para a aceitabilidade de dados clínicos estrangeiros para registro de medicamentos pela Anvisa.

3.2 Objetivos Específicos

1. Mapear os medicamentos registrados pela Anvisa entre 2014 e 2018 e estratificá-los por classes terapêuticas, separando para análise os medicamentos antineoplásicos registrados pela Anvisa apoiados em dados de ensaios clínicos estrangeiros e:
 - a) investigar possíveis variantes genéticas funcionais de genes alvos ou enzimas do metabolismo presentes na população brasileira, que possam afetar a resposta clínica ou susceptibilidade à toxicidade a esses medicamentos;
 - b) identificar alertas sobre variabilidade na resposta ou susceptibilidade à toxicidade, atribuídas a fatores étnico-raciais, feitos pela *FDA*, relacionados a esses medicamentos;
 - c) avaliar as notificações de eventos adversos relacionados ao uso desses medicamentos na população brasileira.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Tipo de estudo

Estudo descritivo retrospectivo e documental. Os dados foram obtidos do Sistema de Dados de Vigilância Sanitária (Datavisa), do portal eletrônico da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), da *Food and Drug Administration* – *FDA*, do banco de dados de ensaios clínicos *ClinicalTrials.gov* e de Farmacovigilância Notivisa e Vigilyze[®]. A busca de artigos foi efetuada no Google Acadêmico e PubMed.

4.2 Levantamento e análise de dados

1. Foi extraído um relatório contendo todos os medicamentos novos registrados pela Anvisa entre 2014 e 2018, a partir do Sistema de Dados de Vigilância Sanitária (Datavisa):
 - Os medicamentos foram separados por classe terapêutica, conforme classificação Anatômico Químico Terapêutico (ATC, do inglês *Anatomical Therapeutic Chemical*) (https://www.whooc.no/atc_ddd_index/), cuja análise teve como foco os medicamentos antineoplásicos registrados pela Anvisa, apoiados por dados de ensaios clínicos somente estrangeiros;
 - A identificação dos dados de ensaios clínicos que apoiaram o registro dos medicamentos antineoplásicos pela Anvisa, foi realizada através de consulta aos Pareceres Públicos de Análise de Medicamentos (PPAMs) e às bulas desses medicamentos disponíveis no portal eletrônico da Anvisa. De forma complementar, quando necessário, foi consultada a página eletrônica da *FDA*;
 - A identificação dos países e regiões onde foram realizados os ensaios clínicos que apoiaram o registro dos medicamentos antineoplásicos registrados pela Anvisa, foi feita a partir do banco de dados Internacional de cadastro de ensaios clínicos, mantido pela Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos, *ClinicalTrials.gov* (<https://clinicaltrials.gov/>), e de consulta aos Pareceres Públicos de Análise de Medicamentos (PPAMs) e às bulas dos medicamentos, disponíveis no portal eletrônico da Anvisa:
 - a) a investigação sobre possíveis variantes genéticas funcionais de genes alvos ou enzimas do metabolismo que pudessem afetar a resposta clínica ou susceptibilidade à toxicidade a esses medicamentos, na população brasileira, foi realizada a partir da literatura disponível;
 - b) a identificação de alertas sobre variabilidade na resposta ou susceptibilidade à toxicidade, atribuídas a fatores étnico-raciais, foi realizada a partir de consultas às bulas desses medicamentos na página eletrônica da *FDA* (<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/>);
 - c) as notificações sobre frequência de eventos adversos foram consultadas no Sistema de Notificações de Eventos Adversos para a Vigilância Sanitária (Notivisa), (<https://www8.anvisa.gov.br/notivisa/frmPendentes.asp>) da Anvisa e na base de dados

Vigilyze[®], do Centro de Monitoramento de Uppsala (UMC, do inglês *Uppsala Monitoring Centre*), sediado em Uppsala, na Suécia. O UMC é colaborador da Organização Mundial de Saúde (OMS), para o monitoramento internacional de medicamentos, e atualmente opera os aspectos técnicos e científicos da rede mundial de farmacovigilância da OMS (<https://www.who-umc.org/about-us/who-we-are/>).

- A consulta ao Vigilyze[®] foi realizada a partir do nome do medicamento, em inglês, utilizando-se a opção de busca quantitativa e qualitativa. A pesquisa no Notivisa foi realizada pelo nome do medicamento, buscando as notificações de eventos adversos e de inefetividade terapêutica com a investigação concluída.

4.3 Aspectos Éticos

O projeto de pesquisa foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa – CEP da Universidade Federal do Ceará (UFC), cuja aprovação se deu em 21/03/2019 (Parecer 3.213.099). A utilização de informações do Sistema de Dados de Vigilância Sanitária (Datavisa), foi autorizada pela Coordenação de Segurança Institucional – CSEGI/Anvisa.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

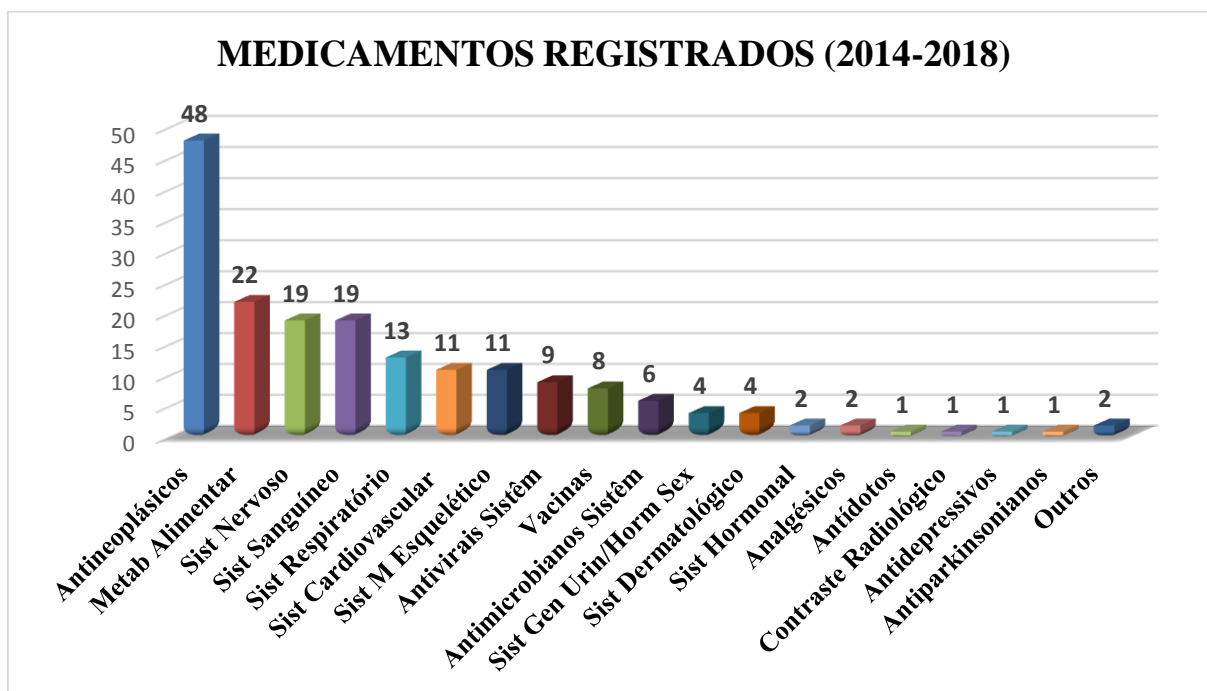
5.1 Medicamentos registrados pela Anvisa (2014 – 2018)

A aprovação de registro sanitário de medicamentos e produtos biológicos pela Anvisa, se dá mediante análise de toda a documentação submetida pelas empresas, com base na RDC nº 200/2017 e RDC nº 55/2010, respectivamente. Dentre os documentos necessários, as empresas deverão apresentar: relatórios de ensaios não clínicos e clínicos, dossiê técnico de produção e controle de qualidade do Insumo Farmacêutico Ativo (IFA) e do medicamento, e Certificado de cumprimento de Boas Práticas de Fabricação (CBPF) dos locais onde se pretende fabricar o medicamento.

De acordo com a RDC nº 55/2010, incluem-se no escopo de produtos biológicos, as vacinas, biomedicamentos, hemoderivados e anticorpos monoclonais, por exemplo. A RDC nº 200/2017 trata somente do registro de medicamentos com moléculas sintéticas. Para efeito deste trabalho, medicamentos sintéticos e produtos biológicos foram designados simplesmente como “medicamentos”, sem nenhuma designação adicional.

Entre e o período de 2014 a 2018, a Anvisa concedeu o registro para 184 medicamentos, incluindo todas as classes terapêuticas (Gráfico 3).

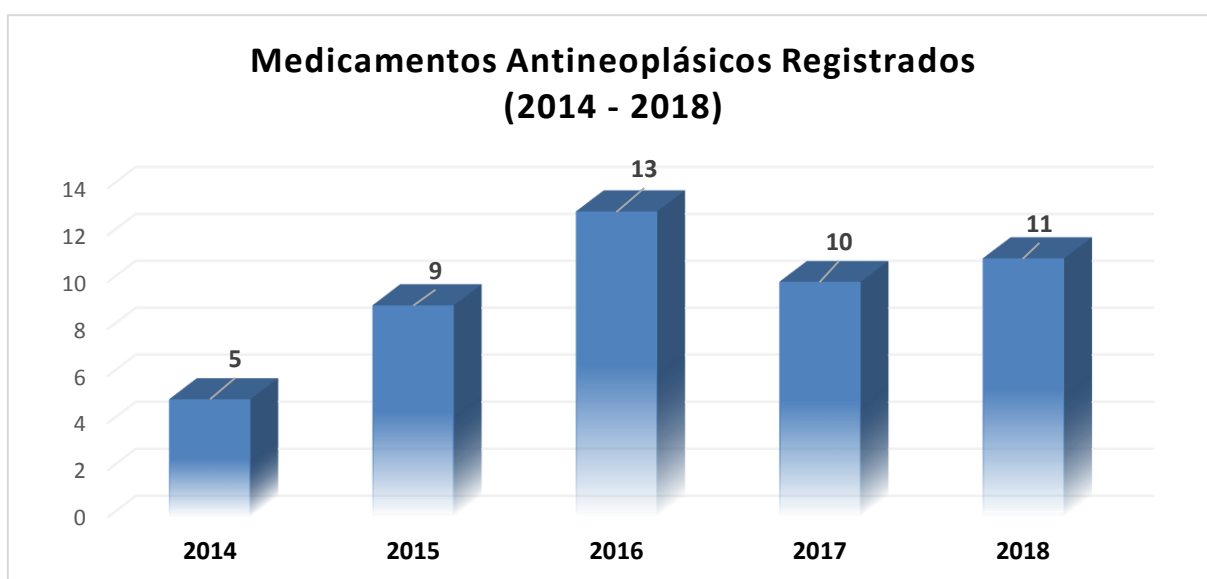
Gráfico 3 - Medicamentos registrados por classe terapêutica (2014 - 2018)



Fonte: Datavisa (<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>).

Dos 184 medicamentos registrados no período avaliado, 48 (25%) foram medicamentos antineoplásicos, distribuídos entre os anos de 2014 e 2018 da seguinte forma: 5, 9 e 13, nos anos de 2014, 2015 e 2016, respectivamente e 10 e 11, nos anos de 2017 e 2018, respectivamente (Gráfico 4).

Gráfico 4 - Medicamentos antineoplásicos registrados (2014 - 2018)



Fonte: Datavisa: (<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>).

5.1.1 Medicamentos antineoplásicos registrados pela Anvisa com base em dados de ensaios clínicos realizados no Brasil e no exterior (2014 – 2018)

Dos 48 medicamentos antineoplásicos registrados pela Anvisa, no período avaliado, 27 (56,3%) foram registrados com base em dados de ensaios clínicos realizados no Brasil e no exterior. Os medicamentos da classe de anticorpos monoclonais (mAbs) e dos inibidores de proteínas tirosinas quinases, foram preponderantes, no período avaliado. Foram 7 anticorpos monoclonais (mAbs), e 13 inibidores de proteínas quinases, além de outros 7 medicamentos de diferentes classes. Quanto à indicação terapêutica, não se observou prevalência de nenhum tipo particular de câncer, sobre os demais (Tabela 2).

Tabela 2 - Medicamentos antineoplásicos registrados com base em dados de ensaios clínicos realizados no Brasil e no exterior (2014-2018)

Fármaco/Marca®/Ano*	Indicações Terapêuticas	Regiões de ocorrência dos Ensaios Clínicos no Brasil
2014		
Ziv-aflibercept (Zaltrap®)	CCRM	Sul, Sudeste
Enzalutamide (Xtandi®)	CPMRC	Sul, Sudeste, Nordeste
Trastuzumabe entansin (Kadcyla®)	Câncer de Mama Metastático HER2+	Sul, Sudeste, Nordeste, Centro-Oeste
Carmustina (Becenun®)	Tumores Cerebrais/MM/LH/LNH	Sul, Sudeste, Nordeste, Centro-Oeste
2015		
Ruxolitinibe (Jakavi®)	Mielofibrose	Sul, Sudeste, Centro-Oeste
Obinutuzumabe (Gazyva®)	LLC/Linfoma folicular	
Ofatumabe (Arzerra®)	LLC	Sul, Sudeste
Axitinibe (Inlyta®)	CCR	Sul, Sudeste
Afatinibe (Giotrif®)	CPNPC	Sul, Sudeste
2016		
Lenvatinibe (Lenvima®)	CDT	Sul, Sudeste, Nordeste, Centro-Oeste
Ramucirumabe (Cyramza®)	CGA/CCRM	Sul, Sudeste, Nordeste
Carfilzomibe (Kyprolis®)	MM	Sul, Sudeste, Nordeste
Trametinibe (Mekinist®)	Melanoma	Sul
Dabrafenibe (Tafinlar®)	Melanoma/CPNPC	Sul, Sudeste
Crizotinibe (Xalkori®)	CPNPC ALK+	Sul, Sudeste, Nordeste
	Melanoma/ CPNPC/CRR/LH/UC/Carcino ma de Células escamosas de cabeça e pescoço	Sul, Sudeste, Nordeste
Nivolumabe (Opdivo®)		

Tabela 2 - Continuação

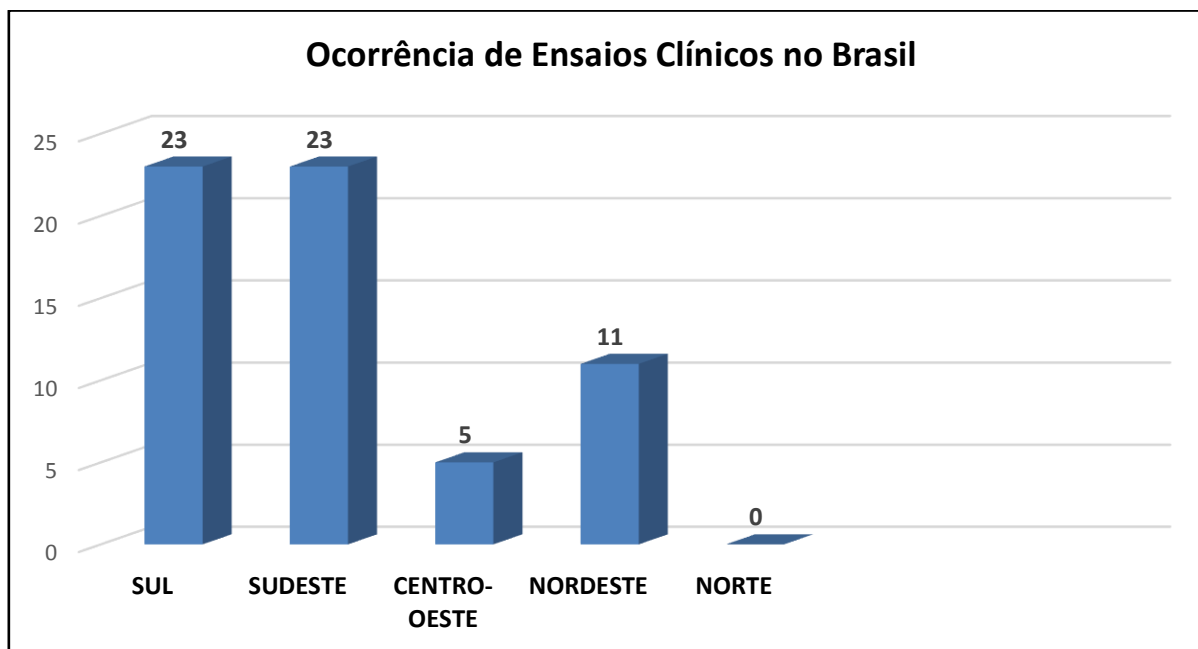
Fármaco/Marca®/Ano*	Indicações Terapêuticas	Regiões de ocorrência dos Ensaios Clínicos no Brasil
Vismodegibe (Erivedge®)	Carcinoma Basocelular Mestastático	Sul, Sudeste
2017		
Daratumumabe (Dalinvi®)	MM	Sul, Sudeste, Nordeste
Durvalumab (Imfinzi®)	CPNPC / UC	Sul, Sudeste
Olaratumabe (Lartruvo®)	SPM	Sul
Pegaspargase (Oncaspar®)	LLA	Sudeste
2018		
Ribociclibe (Kisqali®)	Cânce de Mama Metastático HER2+	Sudeste
Midostaurina (Rydapt®)	LMA FLT3+	Sul, Sudeste
Palbociclibe (Ibrance®)	Câncer de Mama Metastático HER2+	Sul, Sudeste
Alectinibe (Alecensa®)	CPNPC ALK+	Sul, Sudeste, Nordeste
Cabozantinibe (Cabometyx®)	CCR	Sul, Sudeste
Eribulina (Halaven®)	Câncer de mama metastático /SPM	Sul, Sudeste, Nordeste, Centro-Oeste

Fonte: PPAMs e Bulas

(*): Ano de aprovação do registro pela Anvisa; CCRM: Câncer Colorretal Metastático; LH/LNH: Linfoma de Hodgkin e Não Hodgkin; CCR: Carcinoma de Células Renais; CDT: Carcinoma Diferenciado da Tireoide (CDT); CCRM: Câncer Colorretal Metastático; LMA: Leucemia Mieloide Aguda; LLC: Leucemia Linfocítica Crônica; CPNPC: Câncer de Pulmão Não Pequenas Células; UC: Carcinoma Urotelial; CGA: Carcinoma Gástrico Avançado; MM: Mileoma Múltiplo; LLA: Leucemia Linfoblástica Aguda; CCR: Carcinoma de Células Renais; SPM: Sarcoma de partes moles; CPRMC: Câncer de Próstata Metastático Resistente à Castração.

Os locais de ocorrência dos ensaios clínicos que apoiaram o registro dos 27 medicamentos antineoplásicos, foram, preponderantemente, as regiões Sul e Sudeste (46), sendo que não houve nenhuma ocorrência de ensaio clínico no Norte do País. Um ensaio clínico pode ser conduzido paralelamente em diferentes regiões do país, razão pela qual, as regiões Sul e Sudeste apresentam o mesmo número de locais de ocorrência. Esses dados evidenciam que a realização de ensaios clínicos no Brasil se concentra nessas duas regiões. Trata-se, portanto, de uma questão importante a ser discutida, no entanto, foge do escopo desse trabalho (Gráfico 5).

Gráfico 5 - Número de ocorrências de ensaios clínicos de medicamentos antineoplásicos no Brasil por região (2014 – 2018)



Fonte: Bulas e PPAMs (www.anvisa.gov.br): (<https://clinicaltrials.gov/>).

5.1.2 Medicamentos antineoplásicos registrados pela Anvisa com base em dados de ensaios clínicos realizados no exterior (2014 – 2018)

De 48 medicamentos antineoplásicos registrados pela Anvisa no período avaliado, 21 (43,8%), foram apoiados por dados de ensaios clínicos realizados fora do Brasil, de modo particular, da Europa (20) e da América do Norte (18), principalmente Estados Unidos, seguidos pela Ásia (15) (Tabela 3).

Após a aprovação de medicamento pela autoridade regulatória, é comum que os patrocinadores continuem realizando novos ensaios clínicos com os medicamentos registrados, nos diferentes países, com o intuito de pleitear a aprovação de novas indicações terapêuticas ou ampliação de uso para novo público alvo, por exemplo. No entanto, para efeito deste trabalho, foram considerados os dados de ensaios clínicos que apoiaram o registro inicial pela Anvisa, sem considerar ensaios clínicos posteriores ao registro que possam ter incluído a população brasileira (Tabela 3).

Tabela 3 - Medicamentos antineoplásicos registrados com base em dados de ensaios clínicos realizados no exterior (2014-2018)

Fármaco/Marca[®]/Ano*	Alvo	Enzimas	Indicações Terapêuticas**
2014			
Mifamurtide (Mepact [®]) ¹	<i>NOD2</i>	Não informada	Osteossarcoma
Brentuximabe (Adcetris [®]) ^{1,2}	<i>CD30</i>	<i>CYP3A4/5</i>	LH/ LAGCs
2015			
Regorafenibe (Stivarga [®]) ^{1,2,3}	<i>VEGFR1,2,3,</i> <i>TIE2, KIT, RET,</i> <i>RAF-1, BRAF,</i> <i>PDGFR, FGFR,</i> <i>(CSF1R)</i>	<i>CYP3A4</i> <i>UGT1A9</i>	Tumor estromal gastrointestinal
Ibrutinibe (Imbruvica [®]) ^{1,2,3}	Bruton (BTK)	<i>CYP3A4/5,</i> <i>CYP2D6 (2%)</i>	LCM/LLC/LLPC/MW
Nintedanibe (Ofev [®]) ^{1,2,3}	<i>PDGFR α e β,</i> <i>FGFR, VEGFR 1-</i> <i>3</i>	<i>UGT, UGT</i> <i>1A1, 7,8,10</i> <i>CYP 3A4</i>	CPNPC
2016			
Bendamustina (Ribomustin [®]) ¹	DNA (alquilação)	<i>CYP1A2</i>	LLC
Osimertinibe (Tagrisso [®]) ^{1,2,3}	<i>EGFR, T790M</i> <i>TKI-resistente</i>	<i>CYP3A4/5</i>	CPNPC
Pembrolizumabe (Keytruda [®]) ^{1,2}	<i>PD-1 (PD-L1/L2)</i>	Não estudada	Melanoma/CPNPC/ UC/CG
Cobimetinibe (Cotellic [®]) ^{1,2,3}	<i>MEK1 e 2</i>	<i>CYP3A,</i> <i>UGT2B7</i>	Melanoma BRAF V600+
2017			
Lenalidomida (Revlimid [®]) ^{2,3}	Imunomodulador	Não especificado	MM / SMD
Elotuzumabe (Empliciti [®]) ^{1,2,3}	<i>SLAMF7</i>	Não especificado	MM
Blinatumomabe (Blincyto [®]) ^{1,2,3}	<i>CD19</i>	Não estudada	LLA
Olaparibe (Lynparza [®]) ^{1,2,3}	<i>PARP-1,2,3</i>	<i>CYP3A4</i>	Câncer de Mama
Paclitaxel/albumina (Abraxane [®]) ^{1,2,3}	Antimicrotúbulo	<i>CYP2C8, 3A4</i>	Adenocarcinoma de Pâncreas
Atezolizumabe (Tecentriq [®]) ^{1,2,3}	<i>PD-1 (PDL-1)</i> <i>B7.1</i>	Não estudada	CPNPC / UC

Tabela 3 - continuação

Fármaco/Marca[®]/Ano*	Alvo	Enzimas	Indicações Terapêuticas**
Pazopanibe (Votrient [®]) ^{1,2,3}	<i>BCL-2</i>	<i>CYP3A4,</i> <i>1A2,2C8</i>	CCR/SPM
2018			
Venetoclax (Venclexta [®]) ^{1,2,3}	<i>BCL-2</i>	<i>CYP3A4</i>	LLC
Ixazomibe (Ninlaro [®]) ^{1,2,3}	proteassoma 20S	CYPs	MM
Avelumabe (Bavencio [®]) ^{1,2}	<i>PD-L1 e B7</i>	Não estudada	Câncer de Bexiga
Acalabrutinibe (Calquence [®]) ^{1,2}	<i>BTK</i>	<i>CYP3A</i>	LCM
Apalutamida (Erleada [®]) ^{1,3}	Antiandrgênico	<i>CYP2C8,3A4</i>	CPRC

Fonte: PPAMs e Bulas

(*): Ano de aprovação do registro pela Anvisa; (**): referem-se as indicações aprovadas na submissão inicial, não incluindo novas indicações terapêuticas e ensaios clínicos posteriores; Regiões onde foram conduzidos os ensaios clínicos: 1 – Europa; 2 – América do Norte; 3 – Ásia. LH: Linfoma de Hodgkin; LAGCs: Linfoma Anaplásico de grandes células sistêmico; LCM: Linfoma de célula do manto; Indicações terapêuticas: LLC/LLPC: Leucemia linfocítica crônica/ Linfoma linfocítico de pequenas células; MW: Macroglobulinemia de Waldenström; CPNPC: Câncer de Pulmão Não Pequenas Células; UC: Carcinoma Urotelial; CG: Câncer Gástrico; MM: Mileoma Múltiplo; SMD: Síndrome Mielodisplásica; LLA: Leucemia Linfoblástica Aguda; CCR: Carcinoma de Células Renais; SPM: Sarcoma de partes moles; CPRC: Câncer de Próstata não Metastático resistente à castração.

Entre os 21 medicamentos antineoplásicos registrados com base em dados de ensaios clínicos estrangeiros, 6 são da classe de anticorpos monoclonais (mAbs), 9 da classe de inibidores de proteínas quinases e 6 de outras classes terapêuticas. Os alvos terapêuticos, assim como as enzimas envolvidas no metabolismo desses medicamentos e as indicações terapêuticas, são bastante diversificados, embora as enzimas CYPs estejam envolvidas no metabolismo de 13, dos 21 medicamentos antineoplásicos registrados (Tabela 3).

5.1.2.1 Notificações de Eventos Adversos (Notivisa e Vigilyze[®])

Evento Adverso (EA), como descrito na RDC nº 04/2009, é qualquer ocorrência médica desfavorável, que pode ocorrer durante o tratamento com um medicamento, mas que não possui, necessariamente, relação causal com esse tratamento. A Anvisa é responsável pelas atividades relativas à detecção, avaliação, compreensão e prevenção de eventos adversos ou outros problemas relacionados a medicamentos, que compreendem a Farmacovigilância. A atuação da agência nesse campo depende das notificações sobre eventos adversos que são registradas no

Notivisa pelos notificadores, como os profissionais de saúde e de vigilância sanitária, empresas e cidadãos.⁴⁷

A avaliação das notificações de eventos adversos, relacionados aos 21 medicamentos antineoplásicos registrados com dados de ensaios clínicos estrangeiros, foi realizada a partir de consulta ao Sistema de dados Notificações de Eventos Adversos para a Vigilância Sanitária e na base de dados Vigilyze[®], excluindo-se as notificações repetidas ou duplicadas nos dois sistemas (Tabela 4).

Tabela 4 - Notificações de Eventos Adversos (EAs) de medicamentos antineoplásicos (Notivisa e Vigilyze[®])

Fármacos	Número de Notificações (Vigilyze[®]/Notivisa)	EAs mais frequentes Notificados
<i>Anticorpo Monoclonal (mAb)</i>		
Atezolizumabe (Tecentriq [®]) ¹⁷	31/1	Pneumonia*: 4; artralgia: 3; pneumonite: 2; outros: 23.
Avelumabe (Bavencio [®]) ¹⁸	1/1	Dispnéia*: 1; reação à infusão: 1.
Blinatumomabe (Blinicyto [®]) ¹⁷	23/2	Condição agravada: 3; Leucocitose*: 2; Lesão renal aguda*: 2; Hipotensão*: 2; outros: 16.
Brentuximabe (Adcetris [®]) ¹⁴	18/15	Redução de resposta: 4; Neuropatia*: 3; Morte*: 3; outros: 23.
Elotuzumabe (Empliciti [®]) ¹⁸	0/0	Não há registro de notificação
Pembrolizumabe (Keytruda [®]) ¹⁶	23/20	Vitiligo*: 3; colite*: 3; nefrite: 2; encefalite: 2; outros: 33.
<i>Inibidores de proteína quinase</i>		
Acalabrutinibe (Calquence [®]) ¹⁸	0/0	Não há registro de notificação
Cobimetinibe (Cotellic [®]) ¹⁶	12/0	Eritema*: 3; pirexia: 2; outros: 7.
Ibrutinibe (Imbruvica [®]) ¹⁵	28/3	Pneumonia*: 4; artralgia*: 3; pneumonite: 2; hemorragia: 2; outros: 20.
Ixazomibe (Ninlaro [®]) ¹⁸	1/0	Trombocitopenia*: 1.
Nintedanibe (Ofev [®]) ¹⁵	56/0	Infarto do miocárdio: 6; Redução de peso: 5; morte*: 5; função hepática anormal: 4; resposta reduzida: 5; outros: 31.
Olaparibe (Lynparza [®]) ¹⁷	21/0	Anemia*: 3; erro de medicação: 3; morte: 3; outros: 12.
Osimertinibe (Tagrisso [®]) ¹⁶	9/0	Choque cardiogênico: 1; hemorragia cerebral: 1; pneumonite: 1; outros: 6.
Pazopanibe (Votrient [®]) ¹⁷	22/7	Infarto do miocárdio*: 3; mudança na cor do cabelo: 2.
Regorafenibe (Stivarga [®]) ¹⁵	21/2	Fadiga*: 4; diarreia*: 4; 15.

Tabela 4 - continuação

Fármacos	Número de Notificações (Vigilyze/Notivisa)	EAs mais frequentes Notificados
<i>Outros</i>		
Apalutamida (Erleada®) ¹⁸	0/0	Não há registro de notificação
Bendamustina (Ribomustin®) ¹⁶	9/7	Neutropenia*: 3; outros: 13
Lenalidomida (Revlimid®) ¹⁷	31/18	Neutropenia*: 10; encefalite*: 2; pancitopenia*: 2; outros: 35.
Mifamurtide (Mepact®) ¹⁴	0/0	Não há registro de notificação
Paclitaxel/albumina (Abraxane®) ¹⁷	0/0	Não há registro de notificação
Venetoclax (Venclexta®) ¹⁸	5	Pneumonia*: 3; outros: 6.

Fonte: Notivisa: <https://www8.anvisa.gov.br/notivisa/frmPendentes.asp> (acesso em 15/06/19)

Vigilyze: <https://www.who-umc.org/vigibase/vigilyze/> (acesso em 15/06/19)

Ano de aprovação do registro pela Anvisa: 14 (2014), 15, 16, 17 e 18, respectivamente;

(*) – Reações adversas esperadas, conforme consta em bula.

Foram avaliadas todas as notificações presentes nos sistemas Notivisa e Vigilyze®, independente do ano que foram cadastradas. Portanto, foram verificadas notificações cadastradas desde 2014 até maio de 2019. O número de notificações referentes a cada medicamento pode variar por inúmeras razões, como: o tempo decorrido entre o registro e a disponibilização do medicamento no mercado, dificuldades operacionais dos sistemas de notificação, do alto nível de subnotificação, atribuída principalmente à falta de formação dos notificadores em farmacovigilância, e outros motivos que fogem do escopo deste trabalho.⁴⁸

Com base na avaliação das notificações dos sistemas Notivisa e Vigilyze®, não foi possível inferir qualquer relação causal entre os eventos adversos verificados e possíveis diferenças étnico-raciais da população brasileira. O Notivisa apresentou número menor de notificações de eventos adversos de cada medicamento, em comparação ao Vigilyze®, principalmente por dificuldades operacionais, como instabilidade do sistema e o baixo número de notificações.

Foi verificado que todos os eventos adversos notificados pelo Sistema Notivisa e no Vigilyze®, encontram-se descritos nos respectivos textos de bula que acompanham os medicamentos em suas embalagens comerciais, portanto, são considerados como eventos adversos esperados.

5.1.2.2 Alertas em bula pela FDA sobre variabilidade na resposta clínica aos medicamentos antineoplásicos por diferenças étnico-raciais

Com base no que descreve o guia *Collection of Race and Ethnicity Data in Clinical Trials*, publicado em 1998, a FDA coleta dados e informações sobre os diferentes grupos étnicos e raciais, em submissões de ensaios clínicos a serem conduzidos nos Estados Unidos e no exterior. Sobre a variabilidade de resposta clínica ou susceptibilidade à toxicidade a fármacos, relacionada às diferenças étnico-raciais, normalmente há alertas ou recomendações descritas no texto de bula que acompanha o medicamento em sua embalagem comercial. Relacionado aos 21 medicamentos antineoplásicos registrados pela Anvisa com dados de ensaios clínicos estrangeiros, foi realizada consulta às bulas desses medicamentos disponíveis no portal eletrônico da FDA (<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>) com o objetivo de identificar esses alertas (Tabela 5).

Tabela 5 - Alertas em bula pela FDA sobre variabilidade na resposta clínica aos medicamentos antineoplásicos por diferenças étnico-raciais

	Fármaco/Marca®/Ano*	Alertas em bula em relação à diferenças étnico-raciais
2005	Lenalidomida (Revlimid®)	Não há efeito clínico relevante
	Paclitaxel/albumina (Abraxane®)	Não há efeito clínico relevante em relação à raça na exposição e taxa de eliminação (C_{max} e AUC)
2009	Pazopanib (Votrient®)	Elevação de ALT em europeus, asiáticos, e ascendência africana (marcador <i>rs2858996</i>) **
2011	Brentuximabe (Adcetris®)	Não há efeito clínico relevante em relação à raça
2012	Regorafenibe (Stivarga®)	Maior incidência de síndrome dermatológica mão-pé em asiáticos do que em brancos
2014	Blinatumomabe (Blinicyto®)	Não avaliado pela FDA (>90% caucasianos)
	Ibrutinibe (Imbruvica®)	Não há necessidade de ajuste de dose**
	Nintedanibe (Ofev®)	Nenhum efeito observado em relação à raça, mas >90% foi de população branca**
	Olaparibe (Lynparza®)	Não há informação
	Pembrolizumabe (Keytruda®)	Dados limitados de população não branca
2015	Bendamustina (Ribomustin®)	Pacientes japoneses tiveram, em média, exposições 40% maiores do que os indivíduos não-japoneses que receberam a mesma dose.
	Cobimetinibe (Cotellic®)	Não há efeito clínico relevante
	Elotuzumabe (Empliciti®)	Não há necessidade de ajuste de dose

Tabela 5 - Continuação

Fármaco/Marca®/Ano*		Alertas em bula em relação à diferenças étnico-raciais
	Ixazomibe (Ninlaro®)	AUC média mais alta em asiáticos do que em brancos, mas não há necessidade de ajuste de dose em função da raça**
	Osimertinibe (Tagrisso®)	Não há necessidade de ajuste de dose**
2016	Atezolizumabe (Tecentriq®)	Não há variabilidade na farmacocinética**
	Venetoclax (Venclexta®)	Não há efeito clínico relevante em relação à raça
2017	Avelumabe (Bavencio®)	Não há efeito clínico relevante em relação à raça
	Acalabrutinibe (Calquence®)	Não há efeito clínico relevante em relação à raça
2018	Apalutamida (Erleada®)	Não há efeito clínico relevante em relação à raça
	Mifamurtide (Mepact®)	Não registrado pela FDA

Fonte: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>

(*): Ano de aprovação pela FDA; (**) Informação encontrada no parecer de análise do FDA e não na bula.

O guia *Collection of Race and Ethnicity Data in Clinical Trials* da FDA, estabelece diretrizes o registro de dados demográficos dos participantes de ensaios clínicos realizados nos Estados Unidos. Referente à etnia, são duas as categorias mínimas recomendadas no guia: Hispânico ou Latino ou Não Hispânico ou Latino. Quanto à raça, as categorias mínimas recomendadas são: Índio americano ou nativo do Alasca; Asiático; Negro ou afro-americano; Nativos havaianos ou outras ilhas do Pacífico e Branco.

Não há obrigatoriedade para que os diferentes subgrupos étnico-raciais sejam incluídos nos ensaios clínicos, razão pela qual há exemplos em que a avaliação farmacogenômica (raça/etnia) não foi realizada. Nos casos observados, o desequilíbrio na participação dos diferentes subgrupos raciais, caucasianos vs não caucasianos ou brancos e não brancos, por exemplo, impediram a avaliação e conclusão sobre quaisquer eventuais diferenças étnicas, que pudessem afetar na resposta clínica dos participantes americanos. Em estudo de análise computacional sobre prevalência de variantes funcionais associados a 163 drogas alvos para câncer, concluiu-se que 70% dos medicamentos aprovados pela FDA não possuem dados farmacogenômicos associados em repositórios públicos, apesar dos dados demonstrarem que existem muitas variantes funcionais em seus genes alvo.⁴⁹

6. CONCLUSÃO

- Entre 2014 e 2018 a Anvisa concedeu o registro sanitário de 184 medicamentos, sendo que 48 (25%), se referem a medicamentos antineoplásicos. Desses, 21 (43,8%), foram registrados com base em dados de ensaios clínicos realizados no exterior.
- Nas bulas dos medicamentos antineoplásicos, os alertas da FDA sobre variabilidade de resposta clínica por diferenças étnico-raciais, frequentemente estão ausentes e quando presentes retratam especificamente o perfil farmacogenômico da população local.
- Para identificação de variabilidade na resposta clínica da população brasileira, aos medicamentos antineoplásicos, por diferenças étnico-raciais, é necessário que uma amostra maior de notificações de eventos adversos (EAs) seja avaliada, no entanto, os sistemas de Farmacovigilância (Notivisa e Vigilyze[®]) não apresentaram números suficientes de notificações que permitissem identificar a associação entre a variabilidade na resposta clínica aos medicamentos antineoplásicos e as diferenças étnico-raciais.
- A população brasileira, por ser considerada uma das mais miscigenadas do mundo, torna-se uma fonte relevante de variação genética e de variabilidade na resposta clínica e susceptibilidade à toxicidade aos medicamentos, no entanto, ainda é considerada subrepresentada em estudos farmacogenômicos.
- Nesse cenário, torna-se relevante a elaboração de instrumento regulatório que estabeleça critérios para a aceitabilidade de dados clínicos estrangeiros para registro de medicamentos pela Anvisa.

REFERÊNCIAS

1. KABAD, J.F; BASTOS, J.L; SANTOS, R.V. Raça, cor e etnia em estudos epidemiológicos: sobre populações brasileiras: revisão sistemática na base PubMed. **Physis Revista de Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 22, n. 3, p. 895-918, 6 jun. 2012.
2. SINGH, R.; TEO, Y.Y. “Asian” Phenotype Underestimates the Genetic Diversity of Asia yet Overstates its Impact on Variability in Drug Disposition and Pharmacodynamics: sobre populações brasileiras: revisão sistemática na base PubMed. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, Singapore, ano 2019, p. 1-4, 2019.
3. REDE NACIONAL DE FARMACOGENÉTICA: Projeto REFARGEN-FINEP. [S. l.: s. n.], 2014. Disponível em: https://www.refargen.org.br/rubrique.php3?id_rubrique=45. Acesso em: 22 set. 2018.
4. SANTOS, E.T *et al.* Brasil e a Idiossincrasia da Miscigenação. **Rev. UFMG**, Belo Horizonte, v. 22, n. 1 e 2, p. 232-249, 4 abr. 2016.
5. KEHDYA, F. S. G. *et al.* Origin and dynamics of admixture in Brazilians and its effect on the pattern of deleterious mutations. **PNAS**, Stanford University, Stanford, CA, v. 112, n. 28, p. 8696-8701, 14 jul. 2015.
6. MOURA, R.R *et al.* Meta-Analysis of Brazilian Genetic Admixture and Comparison with Other Latin America Countries. **American Journal of Human Biology**, [S. l.], n. 27, p. 674-680, 26 mar. 2015.
7. GÓES, A.C.S; OLIVEIRA, B.V.X. Projeto Genoma Humano: **Ciênc. Educ.**, Bauru, v. 20, n. 3, p. 561-577, 2014.
8. KATARA, P. Single Nucleotide Polymorphism and Its Dynamics for Pharmacogenomics. **Interdiscip Sci Comput Life Sci**, India, n. 6, p. 85-92, 2014.
9. VRIES, P.S. de *et al.* Comparison of HapMap and 1000 Genomes Reference Panels in a Large-Scale Genome- Wide Association Study. **PLoS ONE**, [S. l.], v. 12, n. 1, p. 1-22, 20 jan. 2017.
10. METZGER, I.F.; COSTA, D.C.S.; SANTOS, J.E.T. Farmacogenética: princípios, aplicações e perspectivas*. **Medicina, Ribeirão Preto: FARMACOGENÉTICA**, [S. l.], v. 39, n. 4, p. 515-21, 2006.
11. PESSOA, R.F; NÁCUL, F.E; NOEL, F. Farmacogenética e Farmacogenômica. evidências de como a genética pode influenciar a eficácia de fármacos e a busca por novos alvos farmacológicos. **Infarma**, Rio de Janeiro, v. 18, n. 11, p. 41-48, 2006.
12. MAGALHAES, L.G.; FERREIRA, L.L.G.; ANDRICOPULO, A.D. Recent Advances and Perspectives in Cancer Drug Design. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, [S. l.], v. 90, 18 dez. 2017. 1 Suppl. 2, p. 1233-1250.

13. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil. **Coordenação de Prevenção e Vigilância**, Rio de Janeiro, p. 1-128, 2017.
14. VINCENT, T.; DEVITA, Jr.; CHU, E. A History of Cancer Chemotherapy. **American Association for Cancer: Cancer Research**, [S. l.], v. 68, n. 21, p. 8643-53, 1 nov. 2008.
15. LI, J. *et al.* A review on various targeted anticancer therapies. **Targ Oncol**, [S. l.], v. 7, p. 69-85, 15 fev. 2012.
16. JIAO, Q. *et al.* Advances in studies of tyrosine kinase. **Molecular Cancer**, [S. l.], ano 2018, v. 17, n. 36, p. 2-12, 19 fev. 2018.
17. VIDAL, T.J; FIGUEIREDO, T.A.; PEPE, V.L.E. O mercado brasileiro de anticorpos monoclonais utilizados para o. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 34, n. 12, p. 1-14, 15 ago. 2018.
18. ZHANG, H; CHEN, J. Current status and future directions of cancer. **Journal of Cancer**, [S. l.], v. 9, n. 10, p. 1773-1781, 19 abr. 2018.
19. GONÇALVES, G.A.R.; PAIVA, R.M.A. Terapia gênica: avanços, desafios e perspectivas. **Hospital Israelita Albert Einstein: Revendo Ciências Básicas**, São Paulo, v. 15, n. 3, p. 369-75, 28 jun. 2017.
20. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº. 200, de 26 de dezembro de 2017. Dispõe sobre os critérios para a concessão e renovação do registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, genéricos e similares, e dá outras providências. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 28 dez. 2017. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/legislacao#/visualizar/364436>>. Acesso em: 26 mar. 2018.
21. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº. 55, de 16 de dezembro de 2010. Dispõe sobre o registro de produtos biológicos novos e produtos biológicos e dá outras providências. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 17 dez. 2010. Disponível em:<<http://portal.anvisa.gov.br/legislacao#/visualizar/28623>>. Acesso em: 12 set. 2018.
22. LU, D.Y. *et al.* Pharmacogenetics of cancer therapy. **Future Sci. OA**, [S. l.], ano 2015, v. 1, n. 4, p. 1-9, 1 nov. 2015.
23. REIS, M. Farmacogenética aplicada ao câncer. **Medicina, Ribeirão Preto**, Ribeirão Preto, ano 2006, v. 39, n. 4, p. 577-86, 1 dez. 2006.
24. PAIXÃO, C.S. *et al.* Polimorfismos genéticos da família citocromo P450 e o câncer. **SAÚDE & CIÊNCIA EM AÇÃO – Revista Acadêmica do Instituto de Ciências da Saúde**, [S. l.], v. 3, n. 1, p. 1-16, 2016.
25. O'DONNELL, P.H.; DOLAN, M.E. Cancer Pharmacoethnicity: Ethnic Differences in Susceptibility to. **Clin Cancer Res**, [S. l.], v. 15, n. 5, p. 4806-4814, 1 ago. 2009.

26. KURTZ, G.S. Farmacogenômica e a diversidade genética. **Cad. Saúde Pública: Rede Nacional de Farmacogenética/Instituto Nacional de Câncer**, Rio de Janeiro, v. 25, n. 8, p. 1650-1651, 2009.
27. DANESI, R. *et al.* Pharmacogenetics in oncology. **Eur J Clin Pharmacol**, [S. l.], v. 6, p. 74-78, 2008.
28. CHIABAI, M.A. **Polimorfismos Farmacogenéticos Relacionados a Drogas Utilizadas no Tratamento da Leucemia Linfóide Aguda na População Brasileira**. 2010. Dissertação (Mestrado em Ciências Genômicas e Biotecnologia) - Universidade Católica de Brasília, Brasília, 2010.
29. MIURA, K. *et al.* 5-FU Metabolism in Cancer and Orally Administrable: 5-FU Drugs. **Cancers**, [S. l.], v. 2, p. 1717-1730, 17 set. 2010.
30. SILVA, B.V. *et al.* Proteínas quinases: Características estruturais e inibidores químicos. **Quim. Nova**, Rio de Janeiro, v. 32, n. 2, p. 453-462, 5 fev. 2009.
31. CAVALCANTE, L.S. **Identificação de alvos moleculares associados à resistência a gemcitabina e análogos de rebecamicina usando *Saccharomyces cerevisiae* como modelo celular**. 2013. Dissertação (Mestrado em Tecnologia de Fermentações) - Universidade de São Paulo, São Paulo, 2013.
32. BRASIL. Lei Nº. 6.360, de 23 de setembro de 1976. Dispõe sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos, e dá outras providências. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 24 Set 1976. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/LEIS/L6360.htm>. Acesso em: 05 fev. 2018.
33. BRASIL. Lei Nº. 9.782, de 26 de janeiro de 1999. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 27 jan. 1999. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/LEIS/L9782.htm>. Acesso em: 15 jan. 2018.
34. AFFRIME, M. Enhancing product value and accelerating global drug development. **Pharma Focus Asia**, [S. l.], 2018. <<https://www.pharmafocusasia.com/strategy/role-iche>>. Acessado em: 29 nov. 2018.
35. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº. 09, de 20 de fevereiro de 2015. Dispõe sobre o Regulamento para a realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 03 mar. 2015. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/legislacao#/visualizar/29313>>. Acesso em: 12 set. 2018.
36. BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução RDC nº. 466, de 12 de dezembro de 2012. Aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 13 jun. 2012. Disponível em: <<http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2012/Reso466.pdf>>. Acesso em: 26 mar. 2019.

37. GOMES, R.P. *et al.* Ensaios clínicos no Brasil: competitividade internacional e desafios. **Complexo Industrial da Saúde**: BNDES Setorial, [S. l.], n. 36, p. 45-84, 2012.
38. SILVA, R.E. *et al.* Globalization of clinical trials: ethical and regulatory implications. **Int J Clin Trials**, [S. l.], v. 3, n. 1, p. 1-8, 2016.
39. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA) (Brasil, Distrito Federal, Brasília). Coordenação de Pesquisa Clínica de Medicamentos e Produtos Biológicos (COPEC). **Relatório de Atividades 2017**. 1. ed. Brasília: [s. n.], 13 ago. 2018. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/medicamentos/informes/-/buscar?tagsName=pesquisa%20cl%C3%ADnica>. Acesso em: 23 abr. 2019.
40. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA) (Brasil, Distrito Federal, Brasília). Coordenação de Pesquisa Clínica de Medicamentos e Produtos Biológicos (COPEC). **Relatório de Atividades 2018**. 1. ed. Brasília: [s. n.], 26 maio 2019. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/medicamentos/informes/-/buscar?tagsName=pesquisa%20cl%C3%ADnica>. Acesso em: 29 maio 2019.
41. YASUDA, S.Y.; ZHANG, L.; HUANG, S.M. The Role of Ethnicity in Variability in Response to Drugs: Focus on Clinical Pharmacology Studies. **Clinical pharmacology & Therapeutics**, [S. l.], v. 84, n. 3, p. 417-423, 9 jul. 2008. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/5237776>. Acessado em: 15 jun 2018.
42. U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES (HHS) (U.S.). Food and Drug Administration (FDA). **Collection of Race and Ethnicity Data in Clinical Trials: Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff**. U.S: Omh, 2016. Disponível em: <https://www.fda.gov/media/75453/download>. Acesso em: 26 maio 2018.
43. RAMAMOORTHY, A. *et al.* Racial/Ethnic Differences in Drug Disposition and Response: Review of Recently Approved Drugs. **American Society for Clinical Pharmacology and Therapeutics**, [S. l.], v. 97, n. 3, p. 263-73, 2015.
44. INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE (ICH). **Ethnic factors in the acceptability of foreign clinical data E5 (R1): ich harmonised tripartite guideline**. [S. l.: s. n.], 1998. 17 p. Disponível em: https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E5_R1/Step4/E5_R1_Guideline.pdf. Acesso em: 12 fev. 2017.
45. GUPTA, S.K. Implications of ICH-E5: Assessment of Drug's sensitivity to ethnic factors and necessity of a bridging study for global drug development. **Perspectives in Clinical Research**, [S. l.], v. 2, n. 4, p. 121-123, 2011. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22145121>. Acesso em: 3 jul. 2018.
46. INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE (ICH). **General Principles for Planning and Design of Multi-regional Clinical Trials E17: ICH Harmonised Tripartite Guideline**. [S. l.: s. n.], 2017. 17 p. Disponível em: https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E17/E17EWG_Step4_2017_1116.pdf. Acesso em: 29 jul. 2017.

47. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº. 04, de 10 de fevereiro de 2009. Dispõe sobre as normas de farmacovigilância para os detentores de registro de medicamentos de uso humano. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 11 fev. 2009. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/legislacao#/visualizar/28319>>. Acesso em: 12 set. 2018.
48. VARALLO, F.R. *et al.* Causas de subnotificação de eventos adversos a medicamentos por profissionais da saúde: revisão sistemática. **Rev Esc Enferm USP**, [S. l.], v. 48, n. 4, p. 739-47, 18 maio 2014.
49. SCHÄRFE, C.P.I. *et al.* Genetic variation in human drug related. **Genome Medicine**, [S. l.], v. 9, n. 117, p. 1-15, 2017.