

Beatriz Stephan Farhat Jorge¹
Caroline Miranda Araújo¹
Gabriela Pereira Rodarte¹
Isabella Villar Aguiar¹
Maria Isabella Cruz de Castro¹
Maise Maíres de Oliveira Lâmega Bastos²
Tailine Mara Freire Dutra³
Pamela de Souza Almeida Silva Gerheim⁴

¹Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Juiz de Fora, Brasil.

²Instituto Oncológico, Hospital Nove de Julho, Brasil.

³Pós-graduação em Farmácia Clínica, Faculdade Farmácia, Universidade Federal de Juiz de Fora, Brasil.

⁴Departamento de Farmacologia, Instituto de Ciência Biológicas, Universidade Federal de Juiz de Fora, Brasil.

✉ **Pamela Gerheim**

Departamento de Farmacologia, ICB,
R. José Lourenço Kelmer, s/n, Campus
Universitário, Juiz de Fora, Minas Gerais
CEP: 36036-900
✉ pamela.souza@ufjf.edu.br

Submetido: 07/06/2021

Aceito: 11/04/2022

RESUMO

Introdução: Informações farmacogenômicas (FGx) podem orientar o prescritor nas tomadas de decisão clínica. No entanto, não há regulamentação específica acerca de tais informações nas bulas dos medicamentos no Brasil. **Objetivos:** Verificar a presença, o conteúdo e a seção de informações FGx nas bulas dos medicamentos empregados na oncologia com registro válido no Brasil. **Material e Métodos:** Foi realizado estudo descritivo e documental das bulas dos antineoplásicos comercializados no Brasil constantes na Tabela de Marcadores Farmacogenômicos elaborada pelo FDA (Food and Drug Administration). As informações FGx foram investigadas nas bulas nacionais dos medicamentos de referência por meio de palavras-chave, incluindo cada um dos biomarcadores listados pelo FDA. **Resultados:** Dos 94 fármacos antineoplásicos citados na tabela americana, 70 apresentaram registro no Brasil e bula disponível para consulta. Destes, 63 (90%) apresentaram alguma informação FGx. Foram citados 31 biomarcadores diferentes, sendo mais frequentes os marcadores somáticos tumorais. Em 56 bulas (80%) foram citados os mesmos biomarcadores descritos na tabela americana. Contudo, para 70 desses biomarcadores (68,6%), houve apenas coincidência parcial das informações quando comparadas com aquelas recomendadas pelo FDA. Ademais, não foi observado uniformidade quanto às seções da bula onde tais informações foram apresentadas. Os termos farmacogenética e/ou farmacogenômica, usados frequentemente de forma intercambiável, não apareceram nas bulas nacionais. **Conclusão:** A maior parte das bulas dos medicamentos antineoplásicos analisadas apresentaram alguma informação FGx. Porém, tal informação foi parcialmente coincidente àquela recomendada pelo FDA para a maior parte dos biomarcadores. Há necessidade de regulamentação nacional específica acerca do tema.

Palavras-chave: Farmacogenética. Antineoplásicos. Bulas de Medicamentos.

ABSTRACT

Introduction: Pharmacogenomic (PGx) information can guide the prescriber in making clinical decisions. Nevertheless, there are no specific regulations of such information on drug labels in Brazil. **Objective:** Verify the presence, the content and labeling sections of PGx information on oncology drug labels with valid registration in Brazil. **Material and Methods:** It was carried out a descriptive and documentary study on the labels of antineoplastic drugs sold in Brazil which are listed on the Table of Pharmacogenomic Markers made by the FDA (Food and Drug Administration). PGx information on the labels of the national Reference Listed Drugs was investigated through keywords, including each of the biomarkers listed by the FDA. **Results:** Out of the 94 oncology drugs mentioned on the American table, 70 were registered in Brazil and had their labels available for information checking. Among those, 63 (90%) provided some PGx information. 31 different biomarkers were cited, being tumor somatic markers the most frequent. In 56 labels (80%), the same biomarkers described on the American table were mentioned. However, for 70 out of these biomarkers (68.6%), there was only partial coincidence of information when compared to those recommended by the FDA. Furthermore, it could not be observed any uniformity in the sections of the drug labels where such information was presented. The terms pharmacogenetics and/or pharmacogenomics, often used interchangeably, did not appear on the national labels. **Conclusion:** Most of the analyzed labels presented some sort of PGx information. Nonetheless, this information was partially coincident with that recommended by the FDA for most of the biomarkers. It wants a national regulation of this matter.

Key-words: Pharmacogenetics. Antineoplastic Agents. Medicine Package Inserts.

INTRODUÇÃO

O câncer é um grande problema de saúde pública no mundo e figura entre as quatro principais causas de morte prematura (antes dos 70 anos de idade) na maioria dos países.¹ No Brasil, o câncer de pele não melanoma é o mais incidente, seguido pelo câncer de mama feminina e de próstata (29% de todas as neoplasias, exceto pele não melanoma), pelos tumores de cólon e reto (9%), colo de útero (7,5% em mulheres) e tranqueia, brônquio e pulmão (7%), em ambos os sexos.²

Dentre as diversas modalidades de tratamento oncológico, está incluída a quimioterapia. Ao longo das últimas décadas, esse arsenal terapêutico para o tratamento passou por grandes transformações.³ As quimioterapias citotóxicas tradicionais vêm sendo gradualmente substituídas por terapias alvo e imunoterapias, resultando na atual variedade de opções de tratamento disponíveis. Esses fármacos antineoplásicos são muito variáveis em estrutura e mecanismo de ação, incluindo desde agentes pouco específicos quanto ao alvo terapêutico, como alquilantes e antimetabólitos análogos do ácido fólico, purinas e pirimidinas, até fármacos recém-desenvolvidos que têm como alvo as vulnerabilidades em tipos específicos de câncer.⁴ O desenvolvimento desses novos medicamentos foi em grande parte fomentado pela pesquisa e descoberta de biomarcadores de células com câncer, impulsionado pelo *The Cancer Genome Atlas* a partir de 2005.⁵

A identificação desses biomarcadores somáticos contribui para uma abordagem personalizada na seleção da terapia pelo prescritor, ampliando as taxas de resposta ao medicamento quando comparado à quimioterapia tradicional.⁶ Esse campo científico que combina a genômica e a farmacologia é chamado farmacogenômica (FGx) e tem por objetivo avaliar como fatores genéticos influenciam a resposta de uma pessoa a um medicamento.⁷ Frequentemente, tal termo é usado de forma intercambiável com farmacogenética. No entanto, alguns pesquisadores consideram que farmacogenômica é um termo mais amplo que farmacogenética, englobando todos os genes no genoma humano que podem determinar a resposta a fármacos e, também, na descoberta de novos alvos terapêuticos.⁸ Além das informações FGx relacionadas ao tumor, como genes que codificam para proteínas alvo na farmacoterapia, a resposta aos medicamentos antineoplásicos também pode ser influenciada por diferenças no DNA do paciente que afetam principalmente os parâmetros farmacocinéticos, com destaque para o estudo dos genes relacionados à metabolização dos produtos farmacêuticos.⁶

Nesse sentido, o conhecimento farmacogenômico e sua aplicação clínica tornam-se particularmente importantes e desejáveis na prática oncológica, visto que

o índice terapêutico dos medicamentos é normalmente baixo, com risco aumentado de efeitos adversos e toxicidade pronunciada.⁹ Assim, é possível prever o conjunto de indivíduos que podem se beneficiar mais com o tratamento e quais poderiam sofrer maior toxicidade relacionada à farmacoterapia oncológica, auxiliando na escolha mais racional do medicamento ou no ajuste da dose pelo prescritor, contribuindo para o aprimoramento da análise risco-benefício do antineoplásico.

Uma vez que as informações FGx podem auxiliar na tomada de decisão pelo prescritor e na segurança do paciente, agências regulatórias líderes no mundo todo, incluindo o FDA (*Food and Drug Administration*) e a EMA (*European Medicines Agency*), trabalham em conjunto para promover uma integração cientificamente sólida das estratégias FGx nas diversas fases relacionadas ao desenvolvimento do medicamento, sua aprovação, atualização de registro e prescrição.^{10,11} Tais informações FGx (obtidas a partir de ensaios clínicos e experiências pós-mercado) também podem compor os textos das bulas dos medicamentos. Estima-se que cerca de 15% das bulas dos medicamentos aprovados pelo FDA e EMA apresentam alguma informação FGx.¹² Essas informações genômicas nos textos das bulas são mais frequentemente encontradas na área terapêutica da oncologia, incluindo as bulas dos medicamentos para tratamento de diversos tipos de câncer com alta incidência no Brasil, como câncer de mama, pulmão e de cólon e reto.¹¹

Há quase duas décadas, o FDA exige, regulamenta e fiscaliza as informações FGx nas bulas dos medicamentos comercializados nos Estados Unidos.¹³ A disponibilização dessas informações é considerada um importante recurso para pacientes e prescritores, apresentando-se em diferentes seções da bula como aquelas relacionadas à indicação do medicamento (seleção e eficácia conforme o marcador FGx), segurança e dose.¹¹ Apesar da relevância de tais informações, as normas brasileiras vigentes sobre a elaboração, a atualização, a publicação e a disponibilização das bulas não incluem regulamentação específica sobre a obrigatoriedade das informações FGx relacionadas aos medicamentos aprovados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa).^{14,15}

Sendo assim, o objetivo do presente trabalho foi avaliar a presença, o conteúdo e a seção de informações FGx nas bulas dos medicamentos antineoplásicos com registro válido no Brasil. Esse é um passo fundamental no sentido de se apontar para a importância de uma regulamentação nacional específica acerca de tais informações nas bulas, contribuindo para a aplicação clínica da medicina de precisão.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizado um estudo descritivo, documental, com características quantitativas e qualitativas, no qual

foram avaliados os dados disponíveis nos sites do FDA e da Anvisa, agências reguladoras de medicamentos nos Estados Unidos e no Brasil, respectivamente. Considerou-se para análise as bulas de todos os medicamentos constantes na área terapêutica de oncologia da Tabela de Marcadores Farmacogenômicos nas Bulas de Medicamentos (*Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labeling*) elaborada e atualizada pelo FDA, conforme a versão 12/2019.¹³ A base de dados das bulas de medicamentos comercializados no Brasil foi acessada por meio do sistema Bulário Eletrônico, disponível no site da Anvisa.¹⁶

Foram incluídos na análise 70 medicamentos presentes na tabela americana aprovados e com registro válido no Brasil pela Anvisa e com o texto da bula disponibilizado até junho de 2020. Foram excluídos os medicamentos cujas bulas não estavam disponíveis para consulta por meio do endereço oficial da Anvisa ou os casos em que o texto foi disponibilizado em data posterior a junho de 2020.

A extração dos dados foi feita de forma independente por dois avaliadores, ambos estudantes de curso na área da saúde capacitados previamente por intermédio de treinamento para a análise das informações, e as discordâncias foram analisadas por um terceiro pesquisador com formação específica na área de farmacologia. Foram lidas na íntegra todas as informações presentes nas bulas dos medicamentos de referência, em todas as seções, conforme informações disponíveis na "Bula do Profissional", disponibilizadas pela Anvisa por meio do Bulário Eletrônico, e comparadas a todas as informações contidas na Tabela de Marcadores Farmacogenômicos nas Bulas de Medicamentos do FDA.^{13,16} Os dados foram registrados em uma ficha de avaliação própria adaptada a partir da RDC nº 47/2009.¹⁴

As bulas dos medicamentos foram avaliadas quanto à presença/ausência da informação FGx, bem como conteúdo dessa informação, em duas etapas. Na primeira etapa, foi avaliada a ocorrência de uma ou mais das seguintes palavras-chave: gene, alelo, genética, farmacogenética, farmacogenômica, biomarcador, polimorfismo, DNA, RNA, SNP, CYP, metabolizador e principalmente, buscou-se pelos biomarcadores específicos constantes na tabela do FDA para cada medicamento (ex.: ALK, BRAF, EGFR). Tais descritores foram selecionados em função de se relacionarem a aspectos FGx (como mutações, deleções ou inserções de genes, polimorfismos de nucleotídeo único e mudanças na expressão gênica) que podem afetar a eficácia do medicamento (pacientes respondedores ou não respondedores) ou segurança (toxicidade ou eventos adversos), farmacocinética, farmacodinâmica ou dose do antineoplásico. Na segunda etapa, as bulas contendo essas palavras-chave foram selecionadas manualmente pelo investigador para determinar se se tratava de uma informação FGx, seguida pela análise do conteúdo técnico-científico por meio da comparação

com as informações FGx recomendadas pelo FDA para cada biomarcador, sendo classificadas como total ou parcialmente coincidentes, conforme previamente descrito por Varnai et al.¹⁷

Adicionalmente, foi registrada a seção onde estavam localizadas as informações FGx nas bulas nacionais (como as seções de "Indicações", "Resultados de eficácia", "Características farmacológicas", "Posologia e modo de usar" e "Advertências e precauções"). Posteriormente, tais seções foram comparadas àquelas padronizadas pelo FDA para cada informação.

Os dados tabulados foram apresentados como valores absolutos e em porcentagem por estatística descritiva utilizando o programa *Microsoft Excel*®.

RESULTADOS

Dos 280 medicamentos presentes na Tabela de Marcadores Farmacogenômicos nas Bulas de Medicamentos produzida pelo FDA, 94 foram registrados para uso na oncologia e 46% desses (n= 43) apresentaram mais de um biomarcador FGx. Dentre os fármacos antineoplásicos presentes na tabela americana, 76% apresentaram registro na Anvisa (n= 71) sendo que 1 deles (Gilteritinibe) ainda não apresentava bula disponível para consulta até a finalização das análises desse artigo. Dentre esses 70 medicamentos antineoplásicos registrados entre 1996 e 2020, 90% (n= 63) apresentaram informações FGx associadas (tabela 1). As principais indicações terapêuticas dos antineoplásicos contendo tais informações foram para o tratamento do câncer de mama e de pulmão.

Dentre as bulas nacionais dos medicamentos antineoplásicos, foram identificados 31 biomarcadores farmacogenômicos diferentes, sendo que os marcadores somáticos tumorais apareceram com maior frequência (figura 1 e tabela 1). Dentre as bulas nacionais analisadas, 44% (n= 28) apresentaram 2 ou mais biomarcadores associados ao medicamento (tabela 1).

Em 80% das bulas nacionais (n= 56) foram citados os mesmos biomarcadores farmacogenômicos que o FDA. A comparação entre o conteúdo das informações relacionadas aos biomarcadores de cada medicamento é mostrada na tabela 2, sendo que para 31,4% desses biomarcadores citados nas bulas nacionais as informações foram classificadas como totalmente coincidentes àquelas padronizadas pelo FDA.

As bulas de 6 medicamentos (Abemaciclibe, Durvalumabe, Larotrectinibe, Lortlatinibe, Obinutuzumabe e Trióxido de Arsênio) apresentaram conteúdo das informações FGx idêntico quanto aos biomarcadores e nas mesmas seções que aquelas do FDA para os medicamentos correspondentes (tabela 1). Para outros 6 medicamentos (Brigatinibe, Capecitabina, Erdafitinibe, Irinotecano, Letrozol e Trastuzumabe entansina), as informações FGx também foram consideradas totalmente coincidentes àquelas

Tabela 1: Medicamentos antineoplásicos com registro válido na Anvisa contendo informações farmacogenômicas (FGx) comparadas com aquelas recomendadas pelo FDA quanto ao biomarcador e seção da bula.

Medicamento (Marca®)	Biomarcador farmacogenômico (n)		Informações farmacogenômicas associadas	Seção(ões) da bula com informação FGx
	FDA	ANVISA		
Abemaciclibe* (Verzenios®)	2	2	RH positivo; HER2 negativo	Indicações; Resultados de eficácia; Reações adversas
Afatinibe (Giotrif®)	1	1	Mutações no gene EGFR (Del 19 ou L858R)	Indicações; Resultados de eficácia; Características farmacológicas; Advertências e precauções; Posologia e Modo de usar; Reações adversas
Alectinibe (Alecensa®)	1	1	ALK positivo	Indicações; Resultados de eficácia; Características farmacológicas; Interações medicamentosas; Posologia e Modo de usar
Alpelisibe (Piqray®)	3	3	Mutações no gene PIK3CA; RH positivo; HER2 negativo	Indicações; Resultados de eficácia; Características farmacológicas; Advertências e precauções; Posologia e Modo de usar; Reações adversas
Anastrozol (Arimidex®)	1	1	RH positivo	Indicações; Resultados de eficácia
Atezolizumabe (Tecentriq®)	4	3	Mutações no gene EGFR; ALK positivo; Expressão de PD-L1	Indicações; Resultados de eficácia; Características farmacológicas; Advertências e precauções; Posologia e Modo de usar; Reações adversas
Avelumabe (Bavencio®)	1	1	Expressão de PD-L1	Resultados de eficácia; Características farmacológicas; Advertências e precauções
Blinatumomabe (Blincyto®)	1	1	Cromossomo Filadélfia negativo	Resultados de eficácia; Advertências e precauções
Brentuxumabe Vedotina (Adcetris®)	2	2	CD30 positivo; ALK negativo	Indicações; Resultados de eficácia; Características farmacológicas; Advertências e precauções; Posologia e Modo de usar
Brigatinibe* (Evobrig®)	1	1	ALK positivo	Indicações; Resultados de eficácia; Características farmacológicas; Posologia e Modo de usar; Reações adversas
Capecitabina* (Xeloda®)	1	1	DPD deficiente	Advertências e precauções
Cetuximabe (Erbix®)	2	2	Expressão de EGFR; RAS não mutado	Indicações; Resultados de eficácia; Características farmacológicas; Advertências e precauções; Contraindicações
Cobimetinibe (Cotellic®)	1	1	Mutação positiva BRAF V600	Indicações; Resultados de eficácia; Características farmacológicas; Advertências e precauções; Posologia e Modo de usar; Reações adversas
Crizotinibe (Xalkori®)	2	2	ALK positivo; ROS1 positivo	Indicações; Resultados de eficácia; Características farmacológicas; Advertências e precauções; Posologia e Modo de usar; Reações adversas

Dabrafenibe (Tafinlar®)	3	2	Mutação positiva BRAF V600; mutações de RAS	Indicações; Resultados de eficácia; Características farmacológicas; Advertências e precauções; Posologia e Modo de usar; Reações adversas
Dasatinibe (Sprycel®)	1	1	Cromossomo Filadélfia positivo	Indicações; Resultados de eficácia; Advertências e precauções; Posologia e Modo de usar; Reações adversas
Docetaxel (Taxotere®)	1	1	HER2 positivo	Indicações; Resultados de eficácia
Durvalumabe* (Imfinzi®)	1	1	Expressão de PD-L1	Resultados de eficácia; Características farmacológicas
Erdafitinibe* (Erfandel®)	2	2	Alterações no gene FGFR; CYP2C9 variantes (metabolizadores lentos)	Indicações; Resultados de eficácia; Características farmacológicas; Posologia e Modo de usar; Reações adversas
Eribulina (Halaven®)	2	1	Status de HER2	Resultados de eficácia; Características farmacológicas
Erlotinibe (Tarceva®)	1	1	Mutação ativadora no gene EGFR	Indicações; Resultados de eficácia; Posologia e Modo de usar; Reações adversas
Everolimo (Afinitor®)	2	2	RH positivo; HER2-neu/ não amplificado	Indicações; Resultados de eficácia; Interações medicamentosas; Posologia e Modo de usar; Reações adversas
Exemestano (Aromasin)	1	1	RH positivo	Indicações; Resultados de eficácia
Fulvestranto (Faslodex®)	2	2	RH positivo; HER2 negativo	Indicações; Resultados de eficácia
Gefitinibe (Iressa®)	2	2	Mutações no gene EGFR ou variações no número de cópias do gene; CYP2D6 variantes (metabolizadores lentos)	Indicações; Resultados de eficácia; Características farmacológicas; Interações medicamentosas; Posologia e Modo de usar; Advertências e precauções; Reações adversas
Gosserelelina (Zoladex®)	1	1	RH positivo	Resultados de eficácia
Ibrutinibe (Imbruvica®)	2	2	Deleção cromossômica 17p positiva; Deleção cromossômica 11q positiva	Resultados de eficácia
Imatinibe (Glivec®)	4	2	Cromossomo Filadélfia positivo; Mutação de ativação do gene KIT	Indicações; Resultados de eficácia; Características farmacológicas; Posologia e Modo de usar; Reações adversas
Inotuzumabe Ozogamicina (Besponsa®)	1	1	Cromossomo Filadélfia positivo	Indicações; Resultados de eficácia
Ipilimumabe (Yervoy®)	2	1	HLA-A2*0201 positivo	Resultados de eficácia
Irinotecano* (Camptosar®)	1	1	Presença do alelo UGT1A1*28 (metabolizadores lentos)	Características farmacológicas; Advertências e precauções

Lapatinibe (Tykerb®)	3	3	Status do RH; Superexpressão da proteína HER2/neu (ErbB2); Presença dos alelos HLA (como DQA1*02:01 e DRB*07:01)	Indicações; Resultados de eficácia; Posologia e Modo de usar; Advertências e precauções
Larotrectinibe* (Vitrakvi®)	1	1	Fusão de genes NTRK	Indicações; Resultados de eficácia; Características farmacológicas; Reações adversas
Letrozol* (Femara®)	1	1	RH positivo	Indicações; Resultados de eficácia
Lorlatinibe* (Lorbrena®)	2	2	ALK positivo; ROS1 positivo	Indicações; Resultados de eficácia; Reações adversas
Mercaptopurina (Purinethol®)	2	1	TPMT variantes (metabolizadores lentos ou intermediários)	Características farmacológicas; Posologia e Modo de usar; Advertências e precauções
Midostaurina (Rydapt®)	3	2	Mutação de FLT-3 (duplicação interna em tandem ou domínio de tirosina-quinase); Mutação KIT (D816V) positiva	Indicações; Resultados de eficácia; Posologia e Modo de usar; Reações adversas
Nilotinibe (Tasigna®)	2	1	Cromossomo Filadélfia positivo	Indicações; Resultados de eficácia; Posologia e Modo de usar; Advertências e precauções; Reações adversas
Nivolumabe (Opdivo®)	5	3	Mutação EGFR ou ALK; Mutação em BRAF	Indicações; Resultados de eficácia
Obinutuzumabe* (Gazyva®)	1	1	CD20 antígeno positivo	Resultados de eficácia
Olaparibe (Lynparza®)	3	1	Mutação no gene BRCA 1 e/ou 2	Indicações; Resultados de eficácia; Posologia e Modo de usar; Advertências e precauções
Osimertinibe (Tagrisso®)	1	1	Mutação no gene EGFR (T790M, Del 19, L858R)	Indicações; Resultados de eficácia; Características farmacológicas; Posologia e Modo de usar; Advertências e precauções; Reações adversas
Palbociclibe (Ibrance®)	2	2	RH positivo; HER2 negativo	Indicações; Resultados de eficácia; Reações adversas
Panitumumabe (Vectibix®)	2	2	RAS tipo selvagem (KRAS e NRAS); Expressão de EGFR	Indicações; Resultados de eficácia; Características farmacológicas; Contraindicações; Posologia e Modo de usar; Advertências e precauções
Pazopanibe (Votrient®)	2	1	Presença dos alelos HLA (HLA-B*57:01 e HLA-B*57:01)	Características farmacológicas
Pembrolizumabe (Keytruda®)	5	4	Expressão de PD-L1; Mutação EGFR sensibilizante ou translocação ALK negativos; Mutação positiva BRAF V600; HER2/neu positivo	Indicações; Resultados de eficácia; Posologia e Modo de usar

Pertuzumabe (Perjeta®)	2	2	HER2 positivo; <i>Status</i> do RH	Indicações; Resultados de eficácia; Posologia e Modo de usar; Advertências e precauções; Reações adversas
Ponatinibe (Iclusig®)	1	1	Cromossomo Filadélfia positivo, mutação T315I no domínio BCR-ABL positiva	Indicações; Resultados de eficácia; Reações adversas
Raloxifeno (Evista®)	1	1	RH positivo	Resultados de eficácia
Ramucirumabe (Cyramza®)	2	2	Mutação EGFR; <i>Status</i> de mutação KRAS	Resultados de eficácia; Advertências e precauções
Rasburicase (Fasturtec®)	2	1	G6PD deficiente	Advertências e precauções; Contraindicações; Características farmacológicas
Regorafenibe (Stivarga®)	1	1	<i>Status</i> de mutação KRAS	Resultados de eficácia
Ribociclibe (Kisqali®)	2	2	RH positivo; HER2 negativo	Indicações; Resultados de eficácia; Características farmacológicas; Reações adversas
Rituximabe (Mabthera®)	1	1	CD20 antígeno positivo	Indicações
Tamoxifeno (Nolvadex®)	4	1	RH positivo	Resultados de eficácia; Características farmacológicas
Tipiracila + trifluridina (Lonsurf®)	2	1	<i>Status</i> de mutação RAS	Resultados de eficácia
Tioguanina (Lanvis®)	2	2	TPMT variantes (metabolizadores lentos ou intermediários); Presença do alelo NUDT15 c.415T (risco de reação adversa/toxicidade)	Advertências e precauções; Características farmacológicas; Posologia e Modo de usar
Trametinibe (Mekinist®)	3	2	Mutação positiva BRAF V600 ou V600E; <i>Status</i> de mutação RAS	Indicações; Resultados de eficácia; Posologia e Modo de usar; Características farmacológicas; Advertências e precauções; Reações adversas
Trastuzumabe (Herceptin®)	2	2	Superexpressão do HER2; RH negativo	Indicações; Resultados de eficácia; Posologia e Modo de usar
Trastuzumabe entansina* (Kadcyla®)	1	1	Superexpressão da proteína HER2 ou amplificação positiva de gene	Indicações; Resultados de eficácia; Posologia e Modo de usar; Características farmacológicas; Advertências e precauções; Reações adversas
Trióxido de Arsênio* (Trisenox®)	1	1	Translocação PML/RARA positiva e/ou pela presença do PML/RARA	Indicações
Vemurafenibe (Zelboraf®)	2	2	Mutação BRAF V600E positiva; <i>Status</i> de mutação RAS	Indicações; Resultados de eficácia; Advertências e precauções; Características farmacológicas; Reações adversas

Venetoclax (Venclexta®)	8	7	Status das deleções 17p e 11q, status das mutações nos genes TP53, IgVH, IDH1 ou IDH2, FLT-3 e NPM1	Indicações; Resultados de eficácia; Reações adversas
----------------------------	---	---	---	---

*: medicamentos cuja bula apresenta conteúdo da informação FGx totalmente coincidente entre FDA e Anvisa; ALK: quinase de linfoma anaplásico; BCR-ABL: cromossomo Filadélfia; BRAF: proto-oncogene B-Raf; CD20 (MS4A1): antígeno de linfócito B CD20; CYP: citocromo P450; DPD: diidropirimidina desidrogenase; EGFR: receptor do fator de crescimento epidermal; FGFR: receptores de fator de crescimento de fibroblastos; FLT-3: fator estimulador de colônia de macrófagos; G6PD: glicose-6-fosfato desidrogenase; HER2: receptor do fator de crescimento humano epidérmico 2; HLA: antígeno leucocitário humano; IDH: gene da isocitrato desidrogenase; IgVH: gene da cadeia pesada das imunoglobulinas; KRAS: gene para proteína anormal K-RAS; NPM1: gene membro 1 da nucleofosmina; NTRK: receptor tirosina quinase neurotrófico; NUDT15: gene da nudix hidrolase 15; PIK3CA: fosfatidilinositol-3-quinase, subunidade catalítica alfa; PD-L1 (CD274): ligante de morte programado 1/cluster de diferenciação 274; PML-RARA: gene da leucemia promielocítica/receptor alfa do ácido retinóico; RAS: proteínas oncogênicas de vírus tumorais; RH: receptor hormonal; ROS1: ROS proto-oncogene; TP53: gene da proteína p53; TPMT: tiopurina metiltransferase.

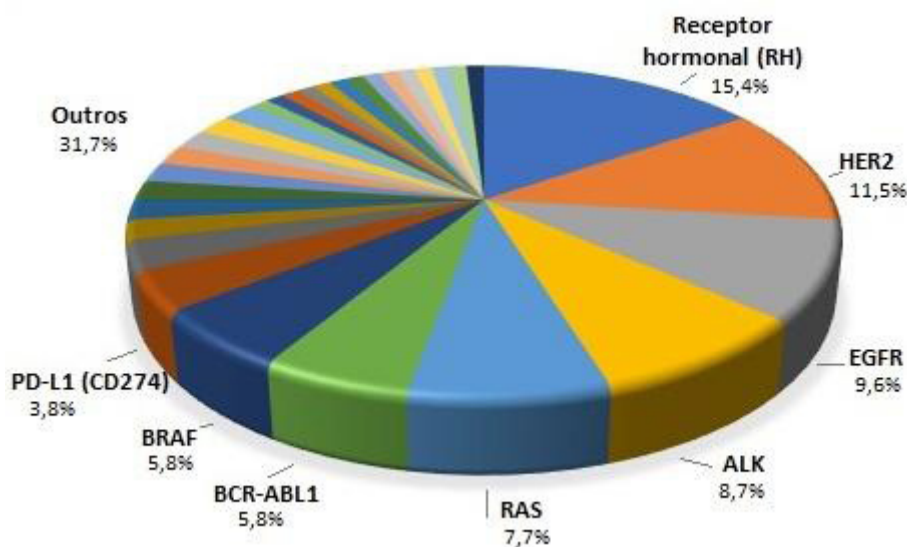


Figura 1: Biomarcadores farmacogenômicos nas bulas de 63 medicamentos antineoplásicos com registro válido na Anvisa (n= 102).

orientadas pelo FDA, no entanto, estavam localizadas em seções diferentes da bula americana (tabela 1).

Por outro lado, para a maior parte dos biomarcadores, as informações foram classificadas como parcialmente coincidentes (tabela 2). Para alguns fármacos, como, por exemplo, o Alpelisibe (Piqray®), identificou-se trechos idênticos à bula americana, como na seção “Indicação”:

Piqray é indicado para o tratamento de mulheres na pós-menopausa e homens com câncer de mama avançado ou metastático com mutação PIK3CA, receptor hormonal (RH) positivo e receptor para o fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 (HER2) negativo [...].

No entanto, para esse mesmo medicamento, nas seções “Resultados de eficácia” e “Reações adversas”

Tabela 2: Conteúdo das informações farmacogenômicas acerca de cada biomarcador nas bulas dos 63 antineoplásicos registrados pela Anvisa quando comparada às informações padronizadas pelo FDA.

Conteúdo da informação	Biomarcador n (%)
Totalmente coincidente	32 (31,4%)
Parcialmente coincidente	70 (68,6%)
Total	102 (100%)

foram relatadas informações provenientes do Estudo BYLieve, o que não apareceu no texto da tabela norte-americana. Outro exemplo de informação parcialmente coincidente foi encontrado para o medicamento Vemurafenibe (Zelboraf®). No FDA, as informações FGx estavam presentes em 8 seções, enquanto nas bulas da Anvisa, em 5 (tabela 1). Em “Indicações”, por exemplo, a tabela americana incluiu informações sobre limitações

de uso do medicamento ao paciente com melanoma BRAF selvagem, informação não encontrada na bula nacional.

Ademais, não foi observada uniformidade quanto às seções das bulas nacionais onde as informações farmacogenômicas foram apresentadas. As principais seções nas bulas dos medicamentos registrados pelo FDA contendo as informações FGx foram "*Clinical studies*", "*Indications and usage*" e "*Adverse reactions*". Já para os medicamentos antineoplásicos com registro válido na Anvisa, as principais seções nas bulas onde a informação farmacogenômica esteve presente foram "Resultados de eficácia", "Indicações" e "Advertências e precauções" (tabela 1). Também, foram identificadas informações FGx nas bulas norte-americanas em 3 seções que não apresentaram correspondente em bulas nacionais: *Use in specific population*, *Patient counseling information* e *Boxed warning*. Em adição, os termos farmacogenética e/ou farmacogenômica não foram identificados em nenhuma das bulas nacionais avaliadas.

DISCUSSÃO

Os resultados encontrados neste estudo apontaram que a maior parte dos medicamentos antineoplásicos com registro válido no Brasil, dentre aqueles citados pelo FDA quanto à necessidade de informação FGx, apresentou em sua bula alguma informação FGx associada, como *status* de mutação em genes específicos e expressão alterada de proteínas. Tais informações podem contribuir para a aplicação da medicina de precisão (ou personalizada), a qual tem avançado enormemente na última década, sendo um de seus objetivos orientar a seleção do medicamento correto, na dose apropriada, para o paciente.

Nesse sentido, o FDA tem contribuído para a aplicação clínica dessa personalização da terapia ao regulamentar e fiscalizar a inclusão de informações FGx nas bulas dos medicamentos aprovados nos Estados Unidos.^{18,19} Além da exigência de inclusão dos textos nas bulas dos medicamentos pelos fabricantes, o FDA mantém tais informações atualizadas em seu site disponível na Tabela de Marcadores Farmacogenômicos nas Bulas de Medicamentos, utilizada neste trabalho como referência e, frequentemente, mencionada em artigos sobre os biomarcadores farmacogenômicos.^{13,19}

As variações somáticas tumorais, principalmente relacionadas ao receptor hormonal e HER2, apareceram com maior frequência dentre esses biomarcadores farmacogenômicos avaliados neste estudo. Em menor proporção, estiveram presentes os marcadores relacionados ao DNA do paciente, como os polimorfismos nos genes da TPMT e de NUDT15, enzimas relacionadas à farmacocinética das tiopurinas.^{20,21}

Adicionalmente, ao comparar as bulas nacionais à tabela americana, observou-se que mais da metade

das bulas apresentou o conteúdo das informações FGx apenas parcialmente coincidente com aquele padronizado pelo FDA para cada biomarcador. Importante destacar que as resoluções brasileiras determinam que o texto das bulas deve se basear em informações técnico-científicas provenientes dos resultados obtidos por meio de pesquisas clínicas, que são previamente submetidas à Anvisa para aprovação e registro dos medicamentos, devendo o conteúdo ser atualizado à medida que novos dados são gerados.^{16,17} No entanto, as legislações nacionais vigentes que regulamentam o registro de medicamentos sintéticos e biológicos não exigem a realização de ensaios clínicos e estudos FGx na população local para a aprovação do medicamento no país.^{22,23}

Nesse sentido, Sousa verificou que dos 48 medicamentos antineoplásicos registrados no Brasil entre 2014 e 2018,²⁴ 43,8% (n= 21) foram registrados com base em dados de ensaios clínicos realizados no exterior, principalmente aqueles conduzidos na Europa, Estados Unidos e Ásia. Tais achados são muito significativos à medida que se compreende ser inapropriada a extrapolação de dados farmacogenômicos obtidos em grupos relativamente homogêneos (como europeus e norte-americanos brancos) para a população brasileira, considerada uma das mais heterogêneas e miscigenadas do mundo.²⁵

A ampla distribuição de polimorfismos genéticos, os quais variam entre as regiões geográficas brasileiras e categorias de raça e cor, podem impactar de forma relevante para a variabilidade na resposta clínica e toxicidade aos medicamentos.²⁵ Assim, os achados genéticos em outras populações podem não refletir o contexto nacional, uma vez que algumas dessas variações nos biomarcadores farmacogenômicos podem estar ausentes ou em baixa frequência em brasileiros e, por outro lado, com possibilidade de não incluir variantes relevantes para essa população.²⁶

A subrepresentatividade brasileira em pesquisas clínicas, incluindo farmacogenômicas, envolve diversos e complexos motivos. Dentre eles, vale destacar: i) o tempo para aprovação ética do estudo e o início dos ensaios clínicos; ii) a necessidade de infraestrutura dos centros de pesquisa participantes e de qualificação profissional especializada; iii) a oferta de sujeitos para a pesquisa e; iv) os altos custos.²⁷ Outro aspecto relevante refere-se à distribuição dos estudos clínicos dentro do próprio país, o qual exhibe discrepante concentração nas regiões Sul e Sudeste, coincidentes com a localização dos centros onde os ensaios clínicos são realizados.²⁴

Quanto aos aspectos de forma, observou-se neste estudo que não houve uniformidade quanto à seção onde a informações FGx foram apresentadas nas bulas nacionais, diferente do que se observou nas bulas norte-americanas. Adicionalmente, não foi identificada uma seção específica para esse fim dentre as bulas dos medicamentos comercializados no país. A identificação

e a padronização da seção da informação FGx na bula facilita a identificação dessas informações pelo público geral, pacientes, pesquisadores, profissionais da saúde e prescritores, constituindo-se em um recurso confiável e seguro para consulta.¹¹

Apesar dos interessantes achados acerca da FGx e do seu potencial como ferramenta para o avanço da medicina de precisão, estudos mostram que as regulamentações FGx para o desenvolvimento de medicamentos e diagnósticos, bem como as informações nas bulas, diferem-se entre os países.¹⁹ Esse fato pode ser explicado por diversos fatores, como a ampla variedade genética entre as populações, a baixa representatividade das populações em estudos genéticos locais, a limitada disponibilidade na realização de testes genéticos e a forma de cobertura dos custos com saúde públicos e privados.²⁸

De fato, para que a FGx esteja inserida na prática clínica, além de estratégia efetiva, deve apresentar nível aceitável de custos. Dos medicamentos listados pelo FDA, apenas uma pequena parcela possui avaliações econômicas dos testes genéticos.²⁹ Os resultados encontrados na literatura são parcialmente contraditórios e em muitos casos os estudos possuem amostragem de populações pequenas e não homogêneas.¹² Revisões mais antigas mostraram resultados de custo-efetividade favoráveis às estratégias FGx e, em estudo mais recente, Verbelen et al²⁹ revisaram 44 avaliações econômicas de 10 medicamentos, apontando para uma visão positiva do tratamento medicamentoso guiado pelos dados farmacogenômicos, sendo que 27% das avaliações resultavam em economia de custos e 30% apresentaram custo-benefício positivo. No entanto, no Brasil, faltam análises de custo-efetividade com base nos custos de saúde nacionais.³⁰

Em adição, faz-se importante destacar a baixa, ou por vezes nenhuma, inserção do ensino de FGx nos currículos para formação de médicos e farmacêuticos, fato que dificulta ainda mais o uso da FGx como diretriz das prescrições na maioria dos ambientes clínicos do país.³⁰

As limitações do presente estudo incluem o fato de terem sido avaliadas apenas as bulas dos medicamentos de referência, selecionados a partir da tabela norte-americana. Assim, os dados farmacogenômicos encontrados não devem ser generalizados, devendo a busca se ampliar para todos os medicamentos antineoplásicos atualmente disponíveis no país, incluindo genéricos e similares. Adicionalmente, o campo da FGx está avançando rapidamente e as bulas dos medicamentos não são estáticas. A atualização das informações FGx é um processo dinâmico e novos marcadores são constantemente adicionados. Dessa forma, mais investigações fazem-se necessárias para ampliar a análise dos medicamentos disponíveis no Brasil.

CONCLUSÃO

Dentre os antineoplásicos registrados no Brasil que necessitam de informação FGx em bula, conforme orientação do FDA, foi constatado que 90% apresentaram alguma informação FGx associada. Tais informações foram mais frequentes nas bulas dos medicamentos usados para tratamento do câncer de mama e de pulmão, os quais apresentam alta incidência no país.

Os biomarcadores farmacogenômicos descritos na tabela americana foram os mesmos encontrados em 80% das bulas nacionais, com a maior parte do conteúdo apresentando coincidência parcial. Além disso, não foi observada uniformidade quanto às seções da bula onde tais informações foram apresentadas, fato que aponta para a falta de padronização nacional da seção da informação FGx, o que poderia dificultar a identificação de tais informações para consulta por diferentes públicos, incluindo pacientes e prescritores.

Diante disso, torna-se importante considerar a necessidade de se elaborar instrumentos regulatórios que estabeleçam critérios para a apresentação dos dados farmacogenômicos nas bulas dos medicamentos registrados pela Anvisa.

FINANCIAMENTO

Agradecemos à Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF) pelo suporte financeiro dado por meio do Programa de Bolsas de Iniciação Científica (BIC/UFJF).

CONFLITO DE INTERESSES

Todos os autores declaram não haver conflitos de interesses.

REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde (BR). Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativas 2020: incidência de câncer no Brasil. [citado em 2021 nov. 18]. Rio de Janeiro: INCA; 2019. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/estimativa>.
2. Ministério da Saúde (BR). Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estatísticas de câncer. [citado em 2021 nov. 30]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>.
3. Kaliks RA. An update on clinical oncology for the non-oncologist. *Einstein*. 2016; 14(2):294-9. DOI: 10.1590/S1679-45082016MD3550
4. Wellstein A. Princípios gerais da farmacoterapia do câncer. In: Bruton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC. As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman e Gilman. São Paulo:

Mc Graw Hill Education/Artmed; 2018. p. 1425-31.

5. National Cancer Institute (EUA). The cancer genome atlas program. c2006. [citado em 2021 maio 28]. Disponível em: <https://www.cancer.gov/about-nci/organization/ccg/research/structural-genomics/tcga>.

6. Patel JN. Cancer pharmacogenomics, challenges in implementation, and patient-focused perspectives. *Pharmacogenomics Pers Med*. 2016; 9:65-77. DOI: 10.2147/pgpm.s62918.

7. National Institutes of Health (EUA). National Library of Medicine. What is pharmacogenomics? c2021. [citado em 2021 ago. 16]. Disponível em: <https://medlineplus.gov/genetics/understanding/genomicresearch/pharmacogenomics/>.

8. Sociedade Brasileira de Farmacologia e Terapêutica Experimental (BR). Glossário semântico de farmacologia. [citado em 2021 nov. 18]. Disponível em: <https://www.sbft.org.br/glossario-farmacologico/>.

9. Miteva-Marcheva NN, Ivanov HY, Dimitrov DK, Stoyanova VK. Application of pharmacogenetics in oncology. *Biomark Res*. 2020; 8:32. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40364-020-00213-4>.

10. TanKoi WC, Leow PC, Teo YY. Applications of pharmacogenomics in regulatory science: a product life cycle review. *Pharmacogenomics J*. 2018; 18: 359-66.

11. Mehta D, Uber R, Ingle T, Li C, Liu Z, Thakkar S et al. Study of pharmacogenomic information in FDA-approved drug labeling to facilitate application of precision medicine. *Drug Discov Today*. 2020; 25(5):813-20. DOI: 10.1016/j.drudis.2020.01.023.

12. Ehmann F, Caneva L, Prasad K, Paulmichl M, Maliepaard M, Llerena A et al. Pharmacogenomic information in drug labels: European Medicines Agency perspective. *Pharmacogenomics J*. 2015; 15(3):201-10. doi: 10.1038/tpj.2014.86.

13. Food and Drug Administration (EUA). Table of pharmacogenomic biomarkers in drug labeling. c2019. [citado em 2020 jan. 01]. Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/science-and-research-drugs/table-pharmacogenomic-biomarkers-drug-labeling>.

14. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (BR). Resolução nº 47, de 08 de setembro de 2009. Estabelece regras para elaboração, harmonização, atualização, publicação e disponibilização de bulas de medicamentos para pacientes e para profissionais de saúde. *Diário Oficial da União*. 8 set 2009; Seção 1.

15. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (BR). Bibliotecas temáticas. biblioteca de medicamentos. c2021. [citado 2021 set. 09]. Disponível: <https://www.gov.br/anvisa/ptbr/assuntos/>

[regulamentacao/legislacao/bibliotecas-tematicas/arquivos/medicamentos](https://www.gov.br/anvisa/ptbr/assuntos/legislacao/bibliotecas-tematicas/arquivos/medicamentos).

16. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (BR). Bulário eletrônico. [citado em 2021 maio 28]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/>.

17. Varnai R, Szabo I, Tarlos G, Szentpeteri LJ, Sik A, Balogh S et al. Pharmacogenomic biomarker information differences between drug labels in the United States and Hungary: implementation from medical practitioner view. *Pharmacogenomics J*. 2020; 20(3):380-87. DOI: 10.1038/s41397-019-0123-z.

18. Drozda K, Pacanowski MA, Grimstein C, Zineh I. Pharmacogenetic labeling of FDA-approved drugs: a regulatory retrospective. *JACC Basic Transl Sci*. 2018; 3(4):545-9. DOI: 10.1016/j.jacpts.2018.06.001.

19. Shimazawa R, Ikeda M. Pharmacogenomic biomarkers: interpretation of information included in United States and Japanese drug labels. *J Clin Pharm Ther*. 2018; 43(4):500-6. DOI: 10.1111/jcpt.12692.

20. Franca R, Zudeh G, Pagarin S, Rabusin M, Lucafo M, Stocco G et al. Pharmacogenetics of thiopurines. *Cancer Drug Resist*. 2019; 2:256-70. DOI: <http://dx.doi.org/10.20517/cdr.2019.004>.

21. Relling MV, Schwab M, Whirl-Carrillo M, Suarez-Kurtz G, Pui CH, Stein CM et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline for thiopurine dosing based on TPMT and NUDT15 genotypes: 2018 update. *Clin Pharmacol Ther*. 2019; 105(5):1095-105. DOI: 10.1002/cpt.1304.

22. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (BR). 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 União*. 29 jan. 2018; Seção 1.

23. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (BR). 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 União*. 17 dez. 2010; Seção 1.

24. Sousa CMAD. O impacto de fatores étnico-raciais na resposta clínica a medicamentos antineoplásicos para registro pela Anvisa [Dissertação]. Fortaleza: Universidade Federal do Ceará; 2019.

25. Suarez-Kurtz G. Farmacogenômica e a diversidade genética da população brasileira. *Cad Saúde Pública*. 2009; 25(8):1650-51. DOI: 10.1590/S0102-311X2009000800001.

26. Suarez-Kurtz G. Pharmacogenetic testing in oncology: a Brazilian perspective. *Clinics*. 2018; 73(suppl 1). DOI: 10.6061/clinics/2018/e565s.

27. Gouy CMMML, Porto TF, Penido C. Avaliação de ensaios clínicos no Brasil: histórico e atualidades. *Revista Bioética*. 2018; 26(3):350-9. DOI: 10.1590/1983-80422018263254.

28. Imatoh T, Sai K, Saito Y. Pharmacogenomic information in the warning section of drug labels: a comparison between labels in the United States and those in five other countries/regions. *J Clin Pharm Ther*. 2018; 43(4):493-99. DOI: 10.1111/jcpt.12691.

29. Verbelen M, Weale ME, Lewis CM. Cost-effectiveness of pharmacogenetic-guided treatment: are we there yet? *Pharmacogenomics J*. 2017; 17(5):395-402. DOI: 10.1038/tpj.2017.21.

30. Rodrigues-Soares F, Suarez-Kurtz G. Pharmacogenomics research and clinical implementation in Brazil. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2019; 124(5):538-49. DOI: 10.1111/bcpt.13196.