

Medicina Personalizada: Promessas e Desafios

Seminário Ricardo Jorge

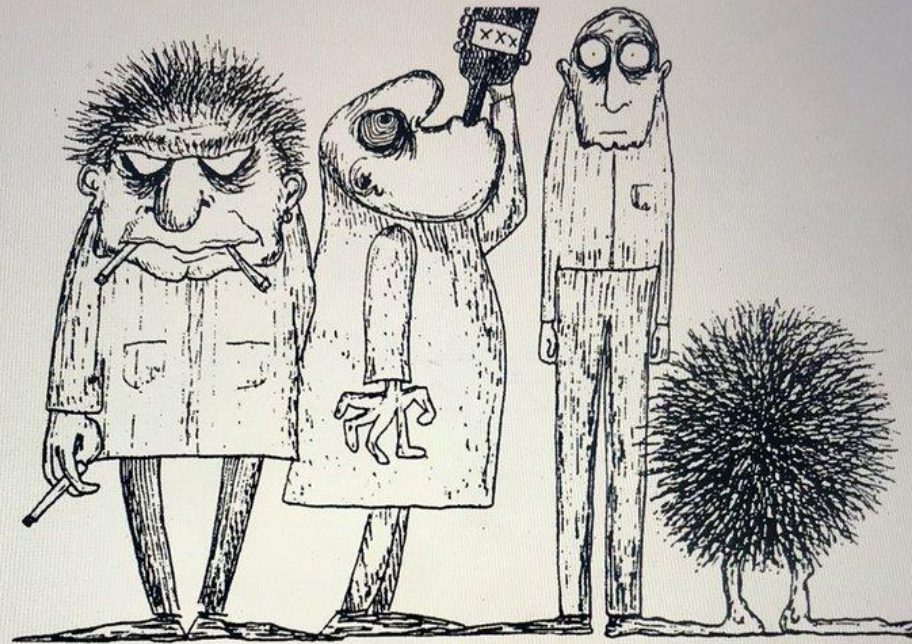
Astrid Moura Vicente

Departamento de Promoção da Saúde e Prevenção de Doenças Não Transmissíveis

Lisboa, 7 de maio 2019



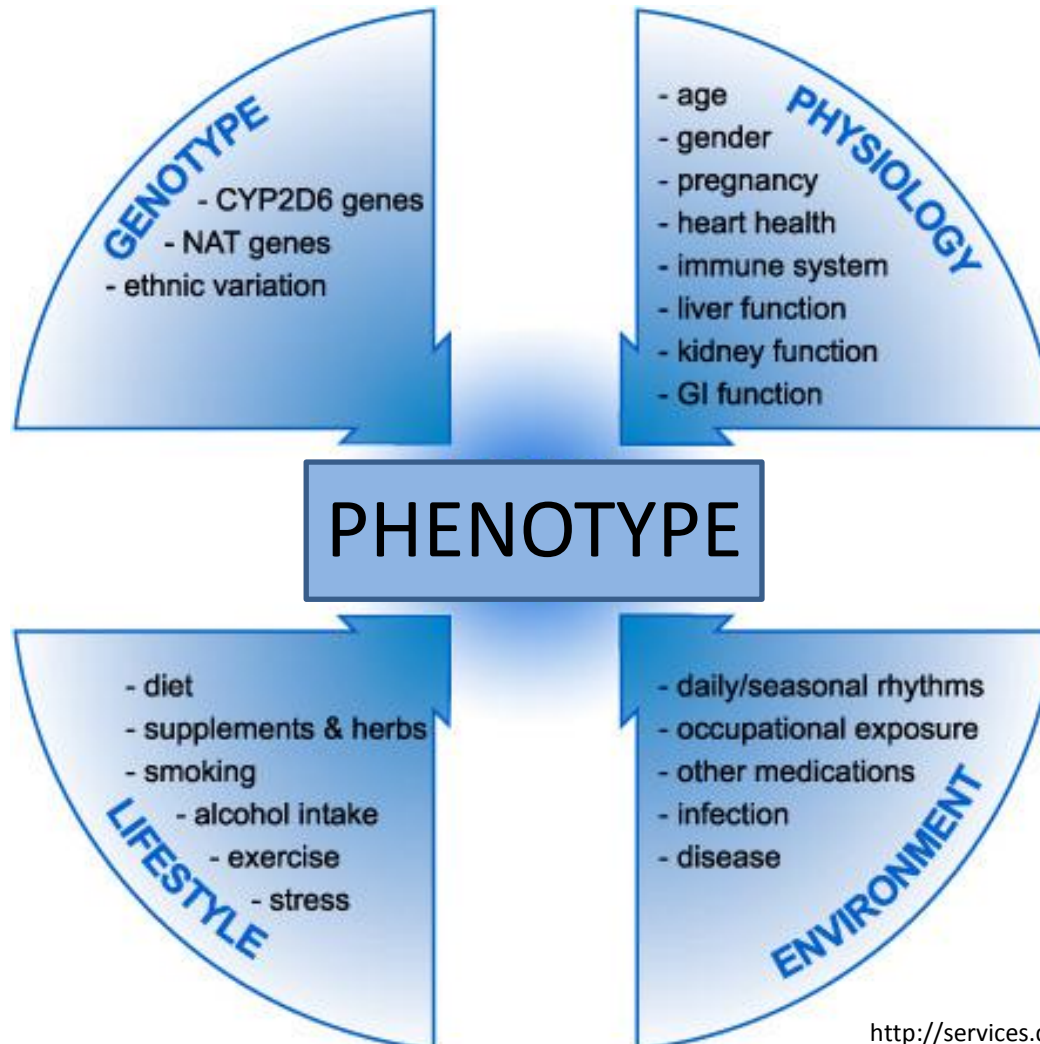
Variabilidade...



People vary in:

- appearance and philosophy
- physiology and biochemistry
- occupations and habits
- genetics – genotype vs phenotype

- Variabilidade – de que depende?



- Variabilidade na Altura



NATURE



~700 genes – variants comuns com pequeno efeito (ordem dos mm) + 83 genes – variantes raras com grande efeito(até 2cm) (GIANT study)

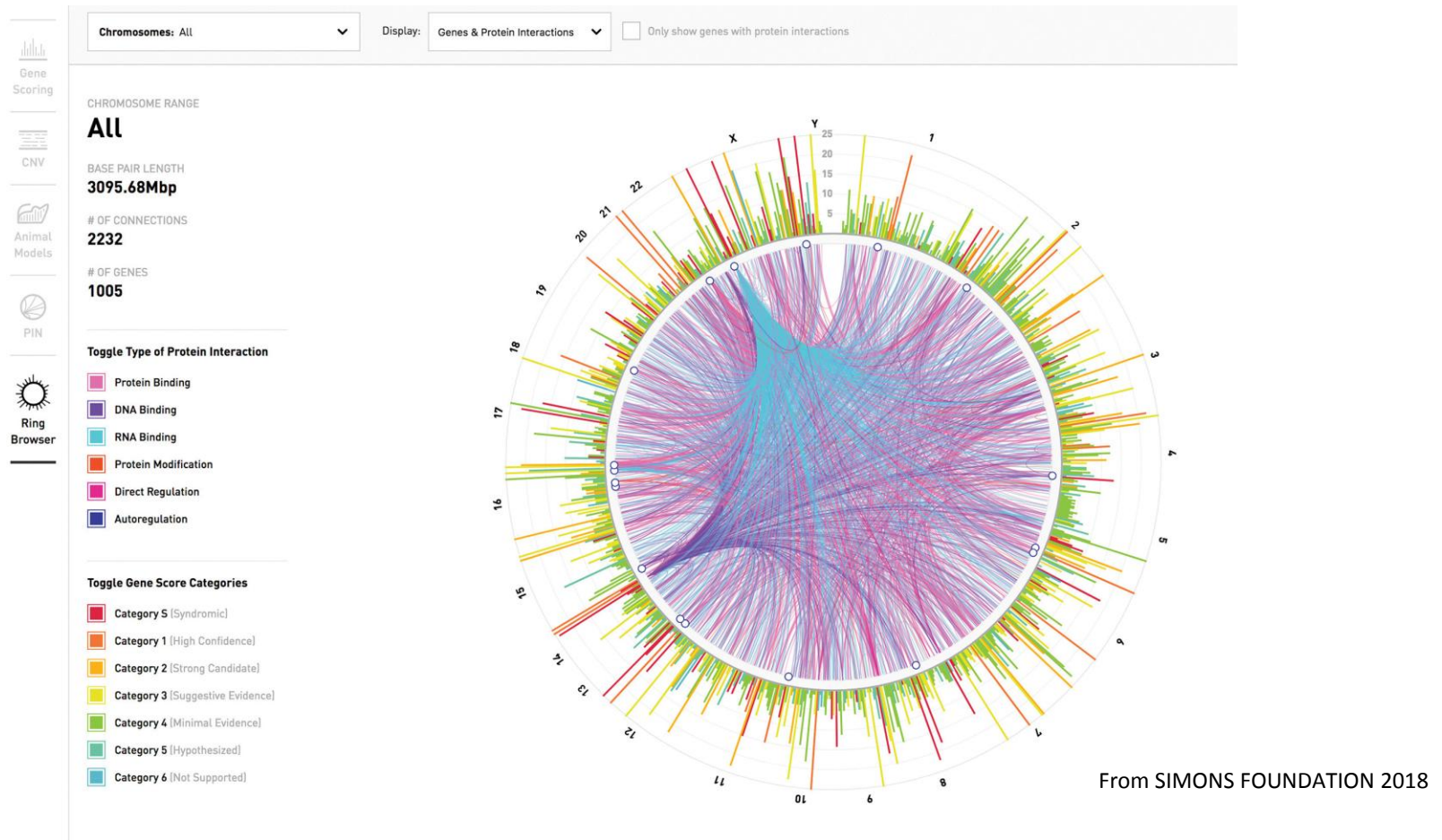


NURTURE



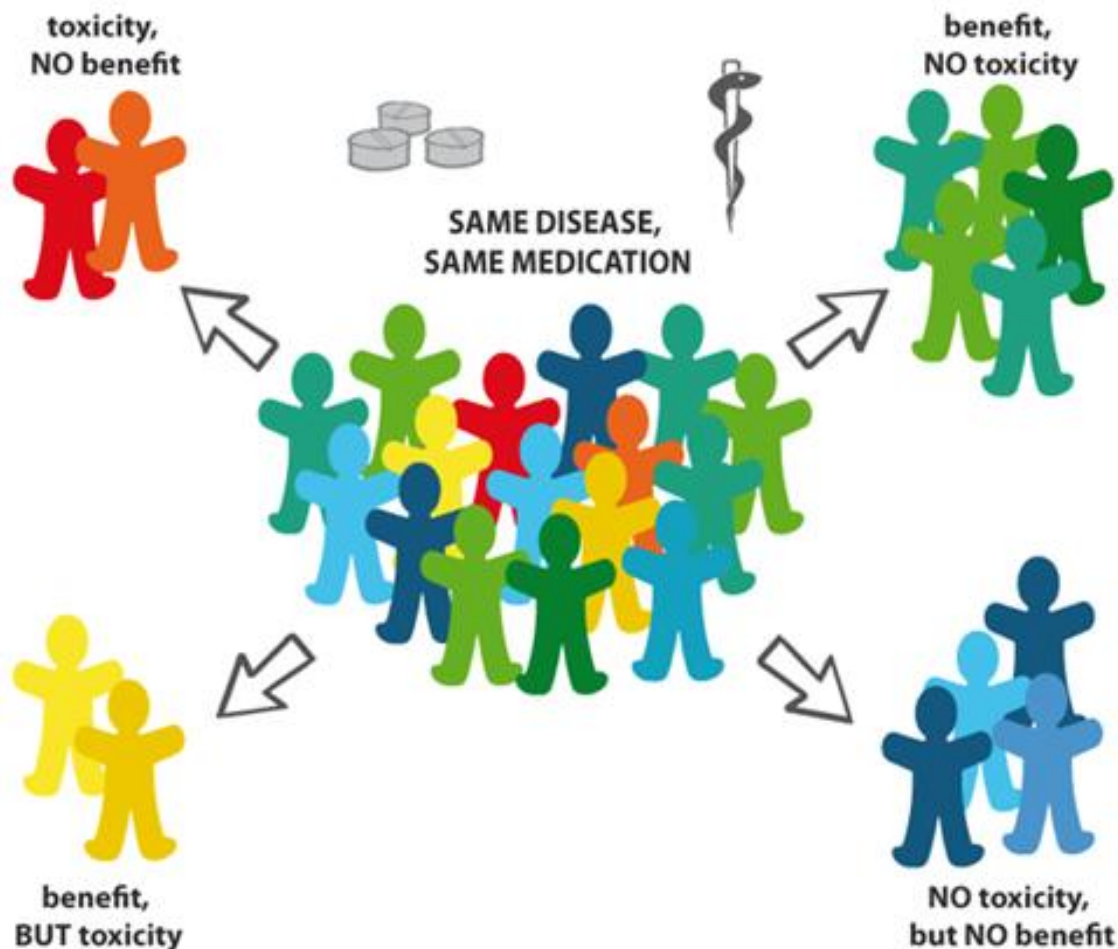
Nutrição pode modificar o potencial genético – consume de proteínas, minerais e vitaminas na infância

• Variabilidade em doenças



Variabilidade na apresentação clínica - etiologias diferentes – processos biológicos diferentes - alvos terapêuticos diferentes?

- Variabilidade na resposta a fármacos



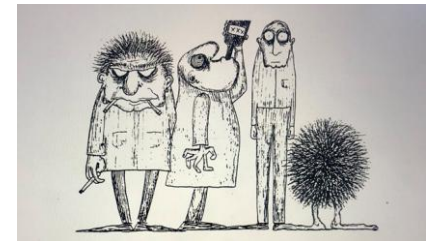
- Variabilidade

“Variability is the law of life, and as no two faces are the same, so no two bodies are alike, and no two individuals react alike and behave alike under the abnormal conditions which we know as disease”

Sir William Osler (1903)

Sir William Osler (1849 – 1919), Canadian physician, founding professor of Johns Hopkins Hospital, created the first residency program for physicians, described as the Father of Modern Medicine.

- ✓ Respeitar a variabilidade
- ✓ Tirar partido do seu conhecimento
- ✓ *Focus* no indivíduo e não apenas na doença



Medicina Personalizada - conceito

A **medicina personalizada** é amplamente entendida como um modelo médico que utiliza a **caracterização dos fenótipos e genótipos das pessoas** (por exemplo, a caracterização molecular, a imagiologia médica, dados relativos ao estilo de vida) para **ajustar a estratégia terapêutica a cada pessoa** no momento certo, e/ou para **determinar a predisposição a doenças** e/ou para **prestar cuidados preventivos** atempados e direcionados.

Conclusões do **Conselho da União Europeia** sobre a medicina personalizada (2015/C 421/03)

Medicina Personalizada - conceito

- Abordagens terapêuticas inteligentes informadas e personalizadas, baseadas na efetividade clínica e conhecimento das RAMs



Doença detetada 2 – 8 anos antes do aparecimento dos primeiros sintomas

- Diagnósticos baseados preferencialmente nas causas e achados acidentais, mais do que num grupo de sintomas

› Identificação de marcadores de predisposição ou de processos subjacentes com efeito preditivo



Medicina Personalizada:

Exemplos antigos

Desenvolvimentos recentes

Programa Nacional de Diagnóstico Precoce

O rastreio neonatal tem como objetivo identificar, através do teste de diversos biomarcadores em estado pré-sintomático, doenças que não existem tratamento, reduzindo assim a sua mortalidade.

PROGRAMA NACIONAL DE RASTREIO NEONATAL



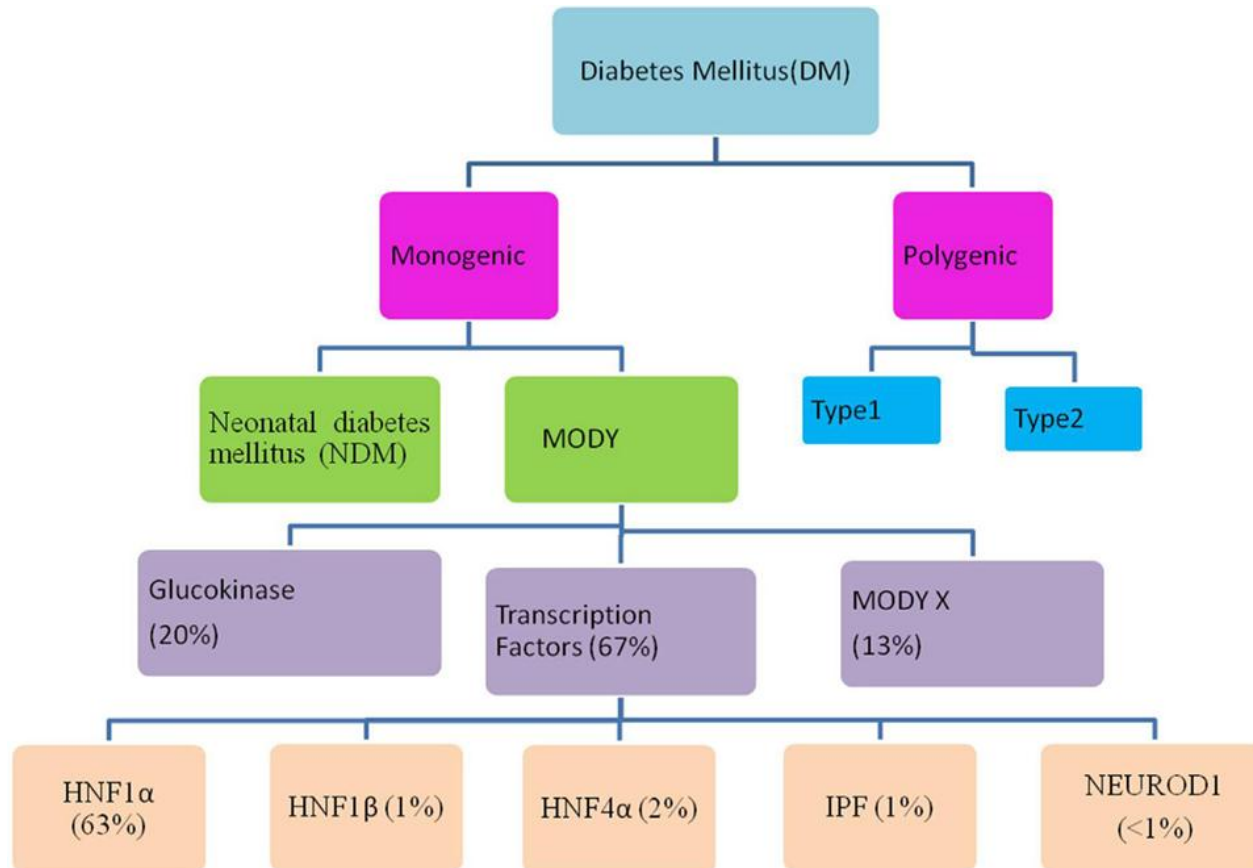
Número de nascimentos versus recém-nascidos estudados desde o início do Programa (1979 -2016)



Doenças Hereditárias do Metabolismo

Rastreio neonatal sem alterações

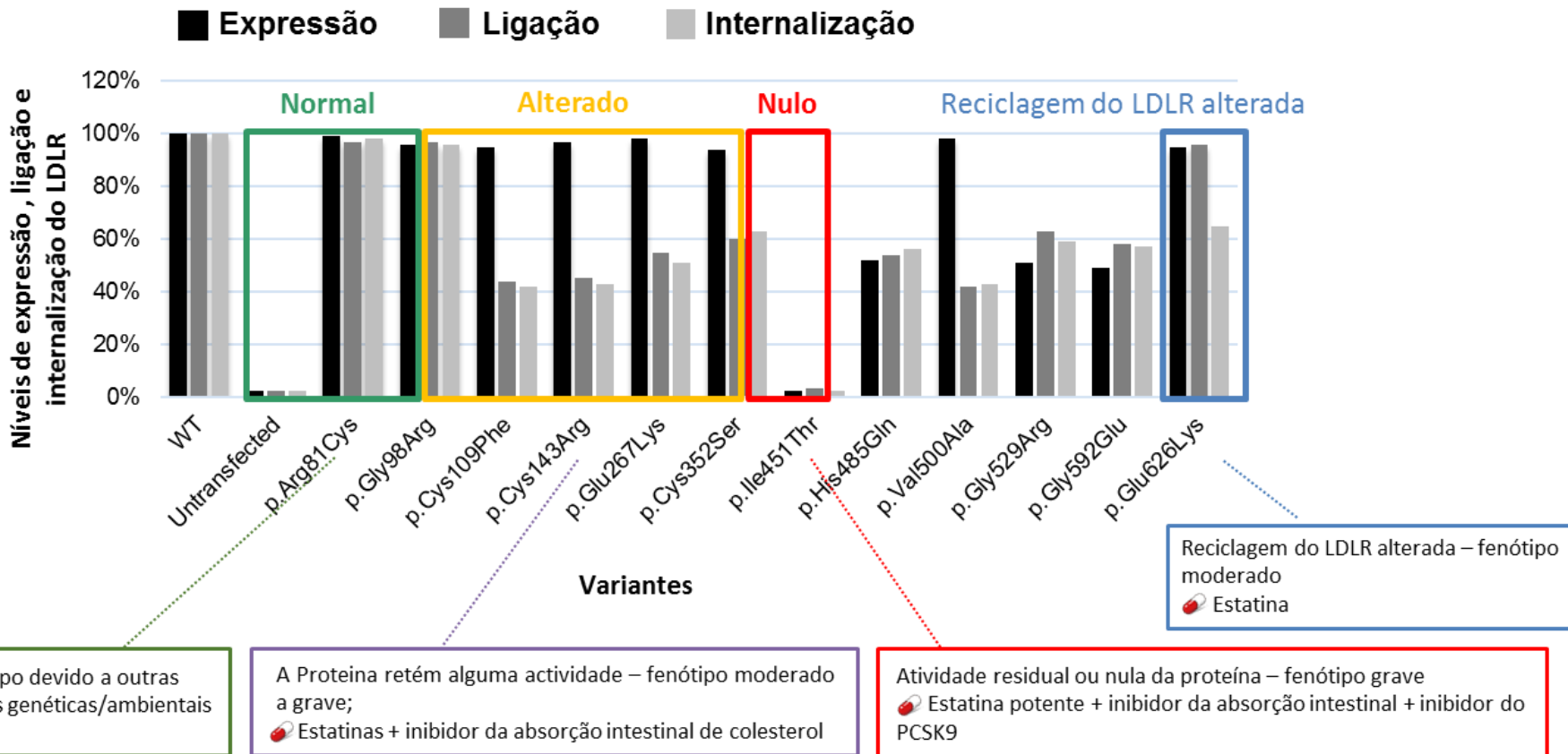
Diabetes Mellitus, formas raras e comuns



Estratificação dos doentes de acordo com etiologia genética tem implicações terapêuticas

Hipercolesterolemia familiar - do fenótipo ao genótipo funcional e tratamento

Estratificação dos doentes através de pesquisa de mutações no gene *LDLR* e ensaios funcionais



Farmacogenómica

Medicina convencional



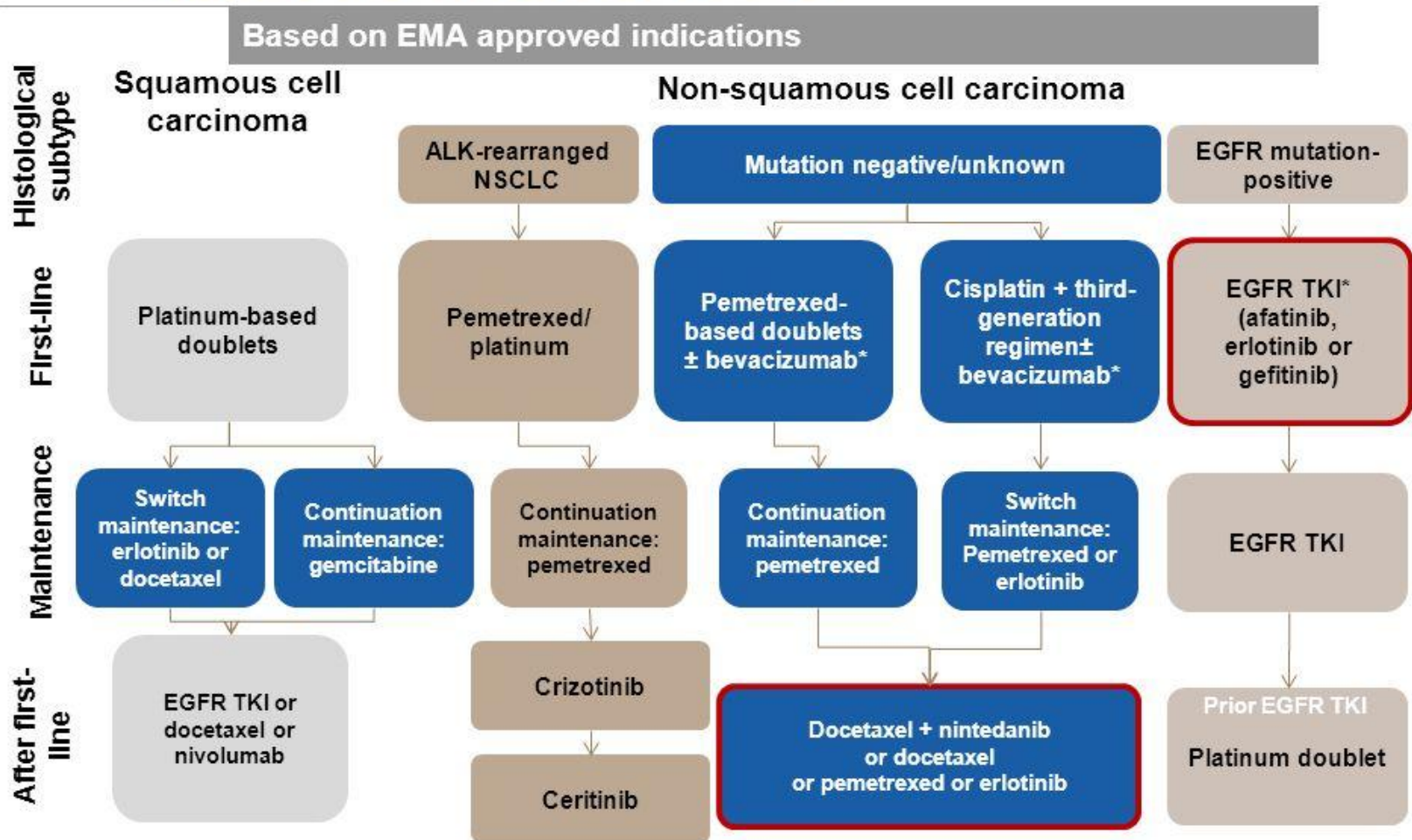
Medicina personalizada



HLA-B*57:01 e hipersensibilidade ao abacavir

Ano	Evento
1994	O abacavir entrou em fase de Investigação clínica nos USA
1998	O abacavir obteve uma primeira aprovação de entrada no mercado com a designação Ziaten
2001	Foi observada uma associação da presença do alelo HLA_B*57:01 com o aparecimento reações de hipersensibilidade ao abacavir em caucasianos (sexo masculino)
2003	Foi também observada uma relação do HLA_B*57:01 com reações de hipersensibilidade no sexo feminino. Mas não foi registada associação com os casos clinicamente suspeitos de hipersensibilidade ao abacavir na raça negra e baixa sensibilidade na população hispanica. Com base na vigilância clínica não havia performance suficiente do HLA_B*57:01 para uma implementação do teste em larga escala.
2004	O laboratório clínico americano LabCorp disponibilizou um teste de pesquisa do HLA_B*57:01 como resposta a solicitações de médicos que seguiam doentes com HIV. Um ano mais tarde, passou-se uma situação semelhante nos UK.
2006	Primeiro relatório prospetivo indicativo de que o despiste prospetivo do alelo HLA_B*57:01 reduz a incidência de hipersensibilidade ao abacavir (população Australiana).
2007	As guidelines europeias para tratamento do HIV passaram a incluir a recomendação de testar os doentes para o HLA_B*57:01
2017	Desde que foi implementado (em Janeiro de 2008) o despiste do alelo HLA_B*57:01 antes de iniciar o tratamento com abacavir não foram observados novos casos de hipersensibilidade a este fármaco no Centro Hospitalar São João, E.P.E., Porto.

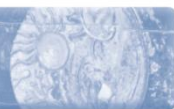
Tratamento de NSCLC avançado



*PS 3 or 4, best supportive care only.

EGFR, epidermal growth factor receptor; NSCLC, non-small cell lung cancer; TKI, tyrosine kinase inhibitor.

Adapted from Reck M, et al. Ann Oncol 2014;25(suppl. 3):iii27–iii39 based on EMA approved indications

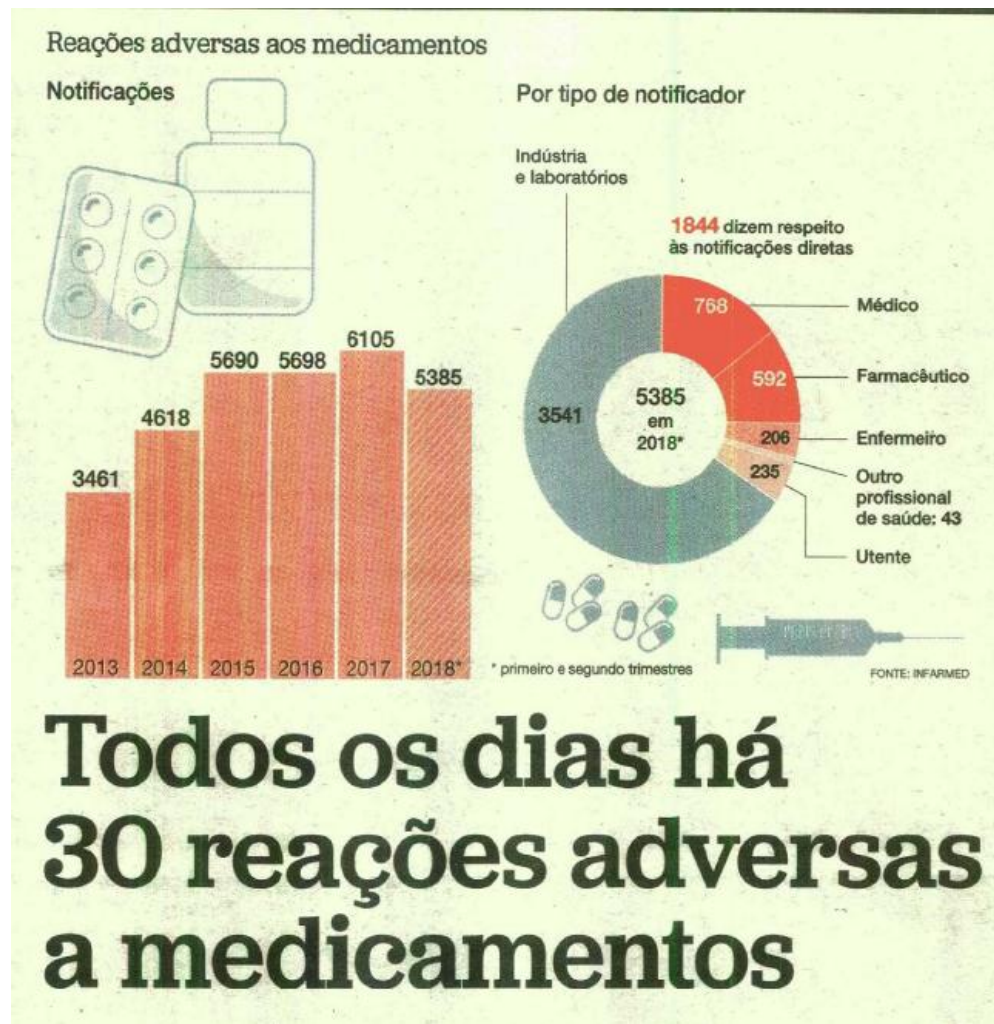


Fármacos aprovados pela FDA com testes de diagnóstico complementar

Drug	Indication	Therapy Setting	Test	Comment
Trastuzumab (Herceptin) Lapatinib (Tykerb)	BrCa	All lines	HER2 expression	Drug approved in 2000. Pt must be strongly HER2+. Many tests available.
Imatinib (Gleevec) Nilotinib (Tasigna) Dasatinib (Sprycel) Ponatinib (Iclusig) Bosutinib (Bosulif)	CML	All lines	T315I mutation	Pts with these mutations no longer respond to Gleevec, Tasigna or Sprycel, and should get one of the other options. Many tests are available.
Vemurafenib (Zelboraf) Dabrafenib (Tafinlar)	Melanoma	1 st or 2 nd line	BRAF mutation	One official test (Roche) and other "home brew tests"
Cetuximab (Erbix) Panitumumab (Vectibix)	CRC	1 st line	KRAS mutation	Many Home brew tests. One official test (Qaigen).
Erlotinib (Tarceva) Gefitinib (Iressa) Afatinib (Gilotrif)	NSCLC	1 st line	EGFR mutation	Official tests developed by Roche and Qaigen, but many "home brew " tests available. Iressa not available for US pts.
Crizotinib (Xalkori) Ceritinib (Zykadia)	NSCLC	1 st line	EML-ALK translocation	There is one official test approved by FDA but some independent labs at large cancer centers have their own test.
Cerezyme (imiglucerase) Vpriv (velaglucerase alpha)	Type I Gaucher	At diagnosis	GBA gene	Enzyme replacement treatment for Gaucher
Kalydeco (ivacaftor)	Cystic Fibrosis	At diagnosis	CTFR gene	Treats CF patients with the G551D mutation within the CFTR gene
Exjade (deferasirox)	Non-transfusion dependent thalassemia	NA	Ferriscan	Measures liver iron concentration

Reações Adversas a Medicamentos - RAM

Sistema Nacional de Farmacovigilância



RAM_Predict

Reações Adversas a Medicamentos: Fatores de risco, farmacogenómica e modelos preditivos para prevenção

Objetivo global

Definir modelos preditivos para reações adversas a medicamentos e/ou ineficácia através de perfis individuais de variantes genéticas, dados clínicos e outros fatores, para aplicação na prática médica



Risco de RAM



Perfil farmacogenómico

Ensaaios clínicos modificados



New approaches for clinical trials:

1. **Basket clinical trials:** Groups patients whose cancers contain the same genetic change (regardless of cancer type) and gives them all the same drug that targets this genetic change.
2. **Umbrella clinical trials:** Groups patients with the same cancer type, but gives them different drugs, matched to the genetic changes of each of their tumours.

Medicina Personalizada: Desafios

A Investigação como força dinamizadora da Medicina Personalizada

Historial:

- 2010 Workshops organizados pela Comissão Europeia sobre I&D sobre “omics”
- 2011 Conferências sobre perspetivas europeias para a MP (CE)
- 2011 EuroBioforum, plataforma para financiadores de MP – FP7
- 2013 CSA PerMed - Coordination and Support Action within FP7
- 2015 *Strategic Research and Innovation Agenda (SRIA)* pela CSA PerMed
- 2016 PM Conference – CE e Estados Membros
- 2016 Lançamento do ICPeMed com financiamento de CSA pela CE



- A Investigação como força dinamizadora da Medicina Personalizada

Estratégia:

- Estabelecer a Europa como líder global da investigação em MP
- Sustentar a base científica da MP através de uma abordagem coordenada de investigação
- Apoiar a investigação sobre os benefícios da MP para os cidadãos e sistemas de saúde
- Preparar o caminho para a implementação da MP para os cidadãos.



> 40 Membros Europeus e internacionais

Austria

Brazil

Canada (x2)

Republic of Croatia

Cyprus

Czech Republic

Denmark

Estonia

Finland

France (x2)

Germany (x3)

Hungary

Ireland

Iran

Israel

Italy (x5)

Lithuania

Luxembourg (x2)

Netherlands

Norway

Poland

Portugal (x2)

Republic of Moldova

Romania

Slovenia

Spain (x3)

Sweden (x2)

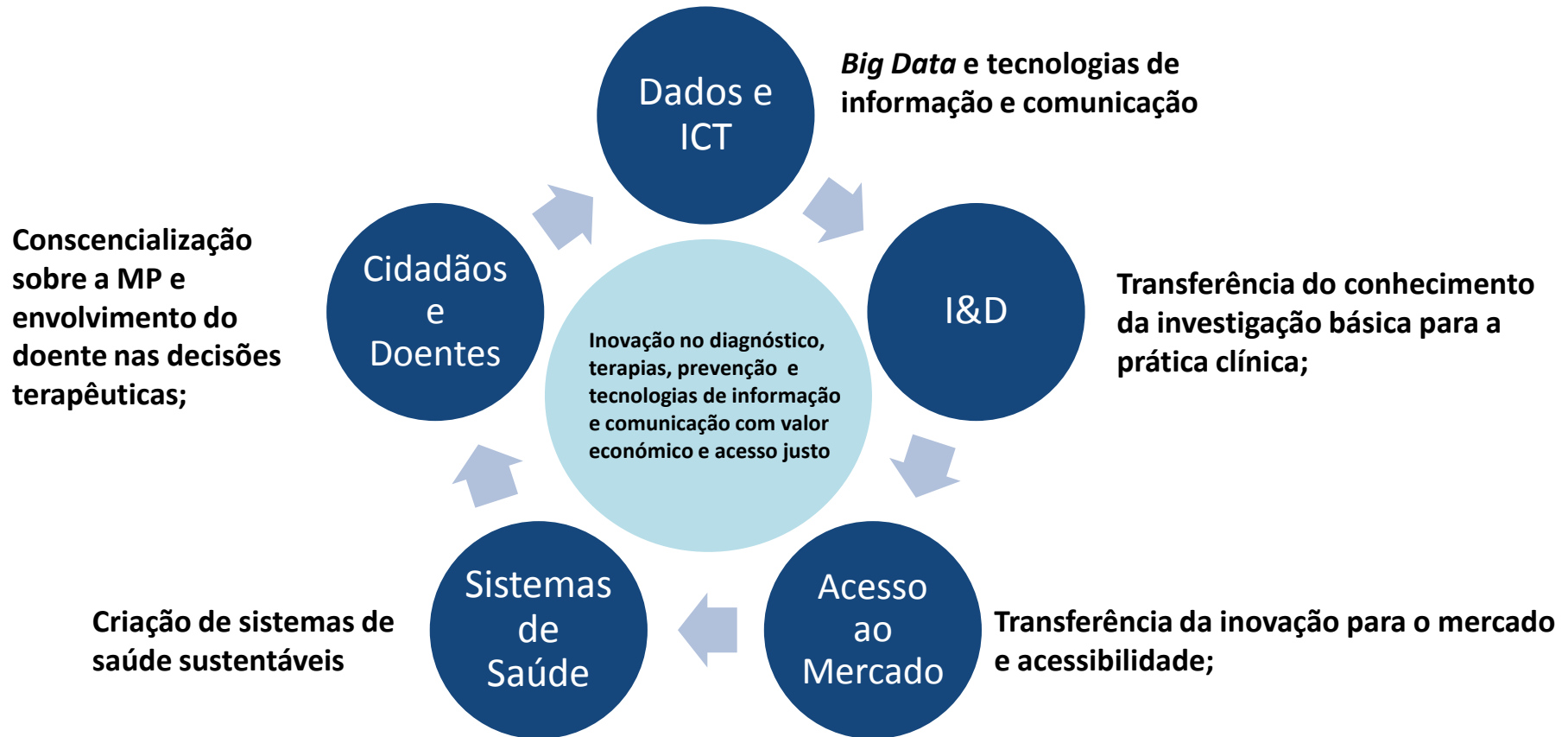
Switzerland

Turkey (x2)

....

*European Commission
(EC)*

- Desafios em toda a cadeia de valor dos cuidados de saúde



ICPerMed - Plano de ação para a investigação em Medicina Personalizada

INTERNATIONAL CONSORTIUM

Atividades de investigação	Big Data	<p>Harmonização, validação e qualidade dos dados</p> <p>Integração de dados e interpretação de perfis nas doenças multifatoriais</p> <p>Segurança, partilha e privacidades de <i>datasets</i></p> <p>Instrumentos de suporte à decisão para serviços de saúde</p> <p>Aplicações para telesaúde e telemedicina</p>
	Tecnologias, métodos e processos	<p>Modelos pré-clínicos de análise em larga escala</p> <p>Validação de testes de farmacogenómica e avaliação do impacto em saúde</p> <p>Classificação de doenças ao nível molecular</p> <p>Ensaio clínicos para MP</p> <p>Estudos longitudinais de doenças</p> <p>Estruturas regulatórias para MP</p> <p>Modelos económicos de saúde para implementação da MP</p>
	Pessoas	<p>Redes para fomentar a literacia em saúde e digital</p> <p>Boas práticas para compromisso e empoderamento dos cidadãos</p> <p>Avaliação de efetividade e impacto de aplicações de <i>mHealth</i></p>
	Tópicos transversais	<p>Perspetivas éticas, legais e sociais</p>

Atividades de suporte à investigação	Infraestruturas	<p>Bases de dados</p> <p>Biobancos</p>
	Métodos e processos	<p>Modelos organizacionais para financiamento de investigação em serviços de saúde</p> <p>Capacidade sustentável para transferência de tecnologias</p> <p>Estratégias para implementação de MP em sistemas de saúde nacionais e regionais</p>
	Pessoas	<p>Reformas curriculares na formação dos profissionais de saúde</p> <p>Recursos para formação dos cidadãos, pacientes e associações de doentes</p>



- **Base para discussão da estratégia de investigação Europeia (2017)**

<https://www.icpermed.eu/>

ICPerMed - *Action Item Groups (AIGs)* INTERNATIONAL CONSORTIUM

- 1) Dados e ICT – *Enabling Technology*
- 2) Dados e ICT – Melhorar os cuidados de saúde
- 3) Investigação Translacional
- 4) Economia da Saúde, regulação e acesso do mercado
- 5) Pessoas e sociedade

Monitorização do Plano de ação:

- Conhecimento de atividades em curso nos membros do ICPerMed e outros
- Identificação e divulgação de exemplos de melhores práticas de MP
- Desenvolvimento de atividades comuns

- Actividades relevantes:

<https://www.icpermed.eu/>

- **1st ICPerMed Workshop** „Innovative Concepts on Data generation and Use for Personalised Medicine Research”, Milan June 2017

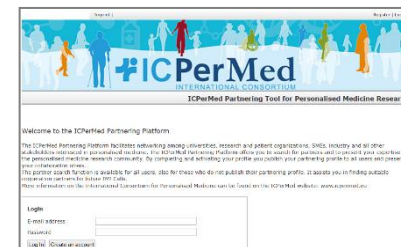


- **1st ICPerMed Conference: “Personalised Medicine in Action”**, Berlin November 2018

- **Best practice sessions:** Research & Implementation; Policy
- **ICPerMed Best Practice Recognition**



- **Partnering Tool:** identificação e contacto de potenciais colaboradores;



- **Funder’s Survey and Database - Mapping Activity** para identificar programas de financiamento em MP



- em breve:

- **ICPerMed Vision Paper for 2030**, June 2019
- **2nd ICPerMed Workshop**, November 2019 in Madrid
“Personalised medicine for all citizens and patients within sustainable health systems”
- **2nd ICPerMed Conference**, October 2020 in Paris

<https://www.icpermed.eu/>

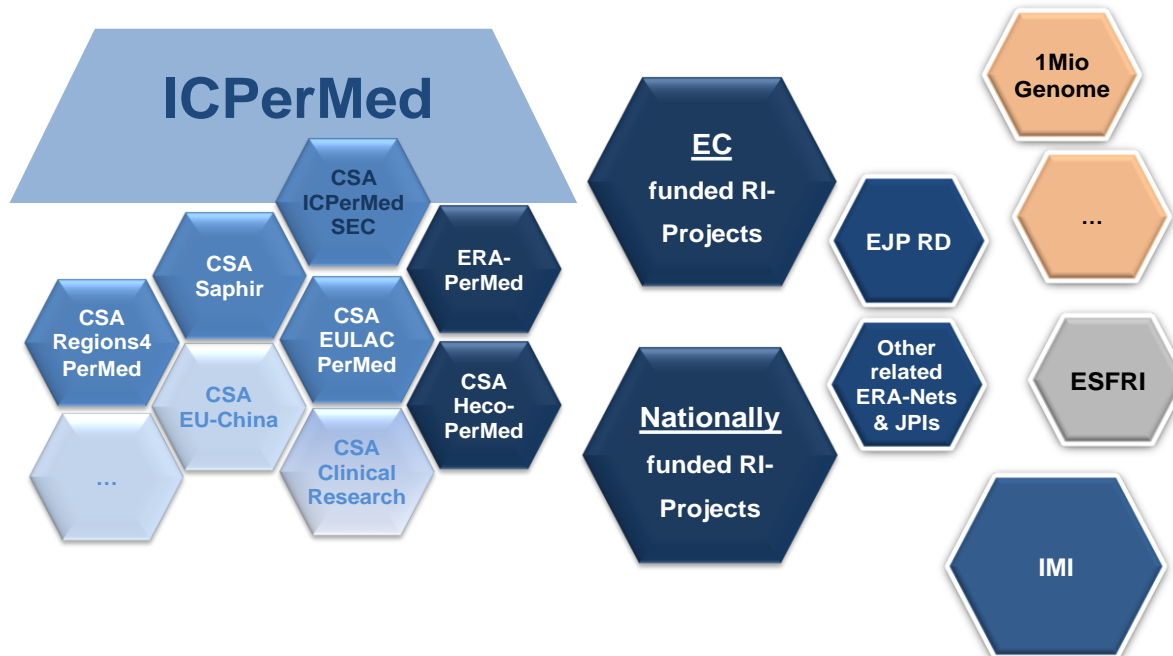
Actions in support of ICPerMed - Comissão Europeia

- **ERA PerMed:** *Joint Transnational Calls* financiada pela CE
- **4 novas CSAs:**
 - **SAPHIRE** Securing adoption of personalised health in regions (Europa)
 - **REGIONS4PERMED** Interregional coordination for a fast and deep uptake of personalised health (Europa)
 - **EULAC-PerMed** Widening EU-CELAC policy and research cooperation in PM (Europa/America Latina e Caraíbas)
 - **HEcoPerMed** Health- and pharma-economic modelling for supporting the ICPerMed (Europa)

ICPerMed is a growing Family ...



ICPerMed Family and related Initiatives



- CSAs in the context of ICPerMed
- Research-funding initiatives
- planned CSAs
- Research infrastructures
- Other initiatives

ICPerMed - Visão para 2030

INTERNATIONAL CONSORTIUM

Development of the ICPerMed Vision Paper



Visão para 2030

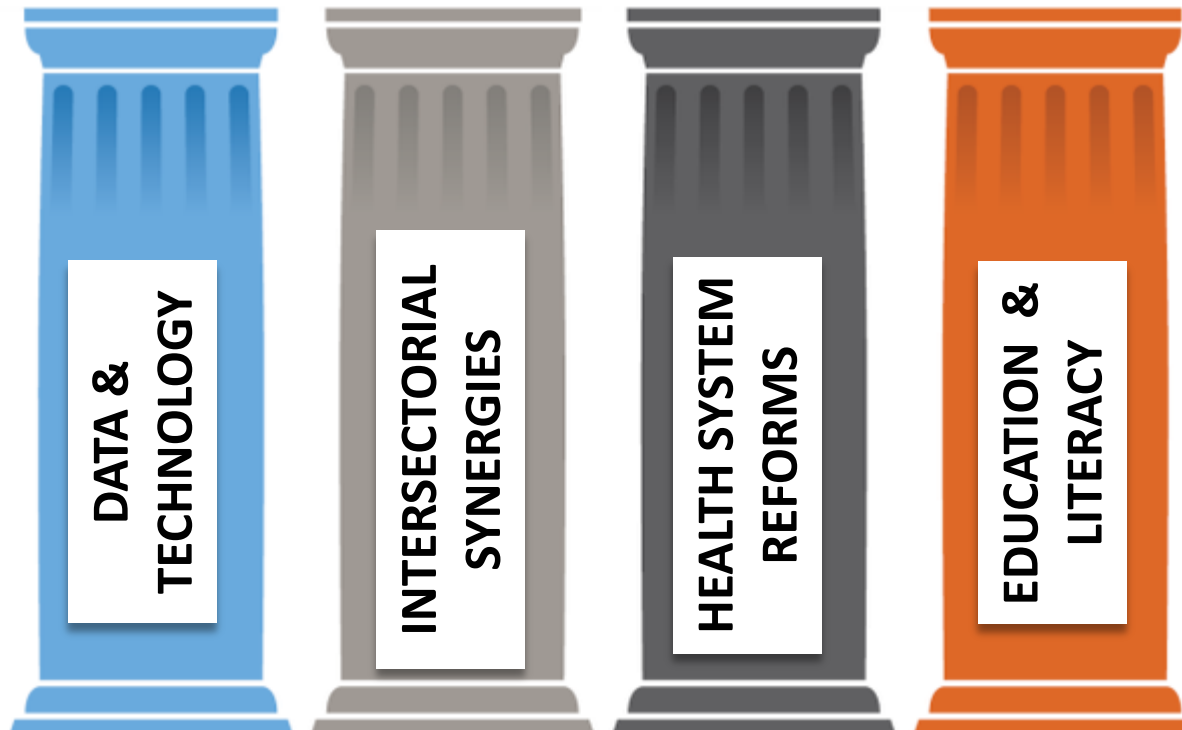
Vision 1: Informed, empowered, engaged and responsible citizens

Vision 2: Informed, empowered, engaged and responsible health providers

Vision 3: Health systems enabling personally tailored and valuable health promotion, prevention, diagnosis and treatment

Vision 4: Availability of health-related information and data for valuable treatment, care, prevention and research

Vision 5: Economic value by establishing the next generation of medicine



ICPerMed - Visão para 2030 INTERNATIONAL CONSORTIUM

Vision 1: Informed, empowered, engaged and responsible citizens

- Citizens understand, control and monitor data

Vision 2: Informed, empowered, engaged and responsible health providers

- Multidisciplinary teams for clinical decisions, novel health professions

Vision 3: Health systems enabling personally tailored and valuable health promotion, prevention, diagnosis and treatment

- Equitable access, resources, synergies

Vision 4: Availability of health-related information and data for valuable treatment, care, prevention and research

- Data access, quality, harmonization, integration for effective health care

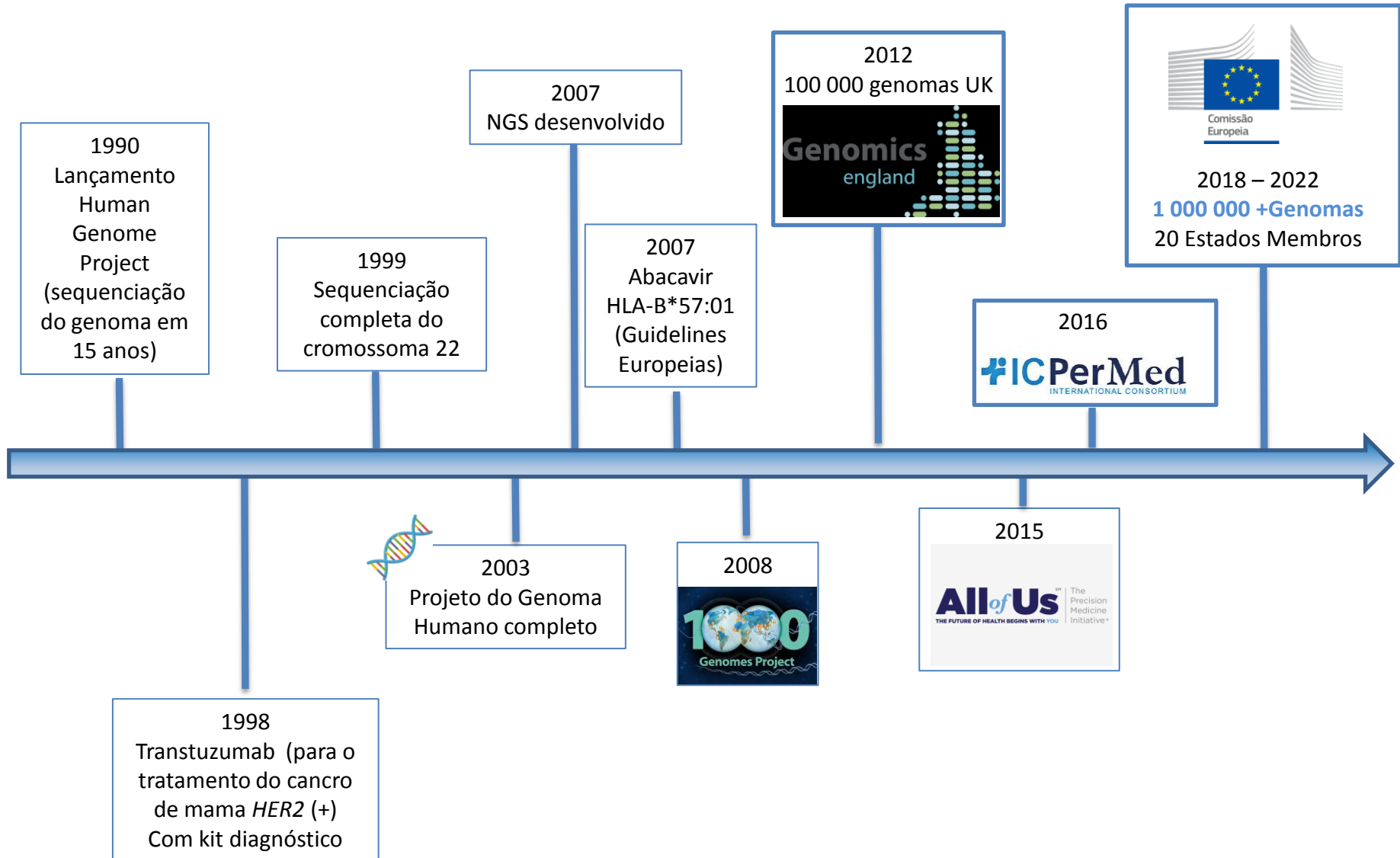
Vision 5: Economic value by establishing the next generation of medicine

- Balanced investment/profit and shared benefit, novel business models







Medicina Personalizada:

The future is now?

Investigação de ponta e ciência aplicada



Estudos de grande dimensão populacional e integração com RSE

Projeto	País	Período	Sequenciação	População Alvo
All of Us	EUA	2015	1M genomas	População geral e patologias 
100 000 Genomes	Reino Unido	2012	100 000 genomas	Cancro Doenças raras 
Genome Medicine France 2025	França	2015 > 2020 2020 > 2025	60 000 175 000 ⁽¹⁾ 235 000	20 000 (Doenças raras + famílias) 50 000 (Cancro refratário ao tratamento + Cancro metastático) Doenças comuns 
Estonian Genome Project	Estónia	2000 > 2018 2018 >>	50 000 100 000	Biobanco público População geral (doação voluntária do material genético (plataforma eletrónica) 
SiSu -Sequencing Initiative Suomi FinnGen	Finlândia	2014 2017	10 490 500 000	População geral + doentes (múltiplas coortes) 
Genome of the Netherlands (GoNL)	Holanda	Publicado em 2014	250 trios	População geral 



European Commission > Strategy > Digital Single Market > News >

Digital Single Market

DIGIBYTE | 10 April 2018

EU countries will cooperate in linking genomic databases across borders

DECLARATION OF COOPERATION Towards access to at least 1 million sequenced genomes in the European Union by 2022

13 European signatory countries

13 European countries have signed a declaration for delivering cross-border access to their genomic information. This is a game changer for European health research and clinical practice: sharing more genomic data will improve understanding and prevention of disease, allowing for more personalised treatments (and targeted drug prescription), in particular for rare diseases, cancer and brain related diseases.



About eHealth

[Policies](#)

[Blog posts](#)

[News](#) +

[Events](#)

[Projects](#)

[Funding](#)

[Consultations](#)

[Pan](#)

Declaration of Cooperation

"Towards access to at least 1 million sequenced genomes in the European Union by 2022"

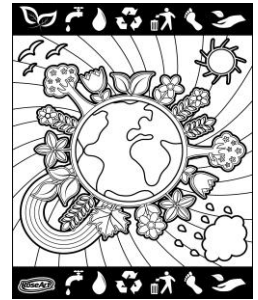
"This is a **game changer** for European **health research and clinical practice**: sharing more genomic data will improve understanding and **prevention of disease**, allowing for more **personalised treatments** and targeted drug prescription"



- **Signatários:** Áustria, Bulgária, Croácia, Chipre, Eslovénia, Espanha, Estónia, Finlândia, Grécia, Holanda, Itália, Látvia, Lituânia, Luxemburgo, Malta, Portugal, Suécia, Reino Unido;
- **Observadores:** Alemanha, Bélgica, Dinamarca, Hungria, Irlanda, Noruega, Polónia, Suíça



*Signatories agree to work together to **provide cross-border, data-driven health and care solutions to benefit citizens** of the Union. As part of this goal, the signatories will work towards **building a research cohort of at least 1 million sequenced genomes accessible in the EU by 2022.***



Sequência do genoma

Dados de saúde

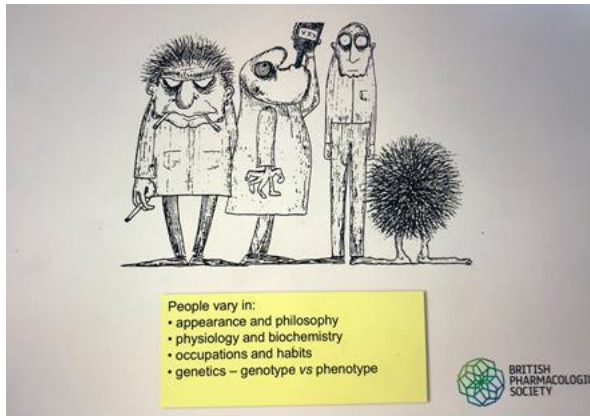
Informação sobre
estilos de vida

Exposição
ambiental



CARACTERIZAÇÃO DA SAÚDE DO INDIVÍDUO

Porquê 1 milhão (ou mais)?



?

?

?



Poder estatístico para compreender
fenótipos complexos
Dimensão populacional para
identificar casos raros

Ganhos para o indivíduo:

- Identificar **biomarcadores** que assinalam doenças – **DIAGNÓSTICO**
- Compreender porque é que os indivíduos **respondem às mesmas terapêuticas de forma diferente** – **TRATAMENTO**
- Compreender melhor o **risco para certas patologias** com base em fatores genéticos, ambiente e interações entre ambos – **PREVENÇÃO**



MEDICINA PERSONALIZADA

Ganhos para a saúde, inovação, sociedade:

- **Partilha de recursos e *expertise* – Infraestrutura:** melhoria de competências e conhecimentos, *guidelines*, tecnologias, mais infraestrutura
- **Partilha de dados – ELSI:** homogeneidade de legislação, segurança, proteção de privacidade
- **Partilha de dados – Interoperabilidade:** Menor fragmentação de dados, melhor acesso
- **Partilha de dados – Sinergias:** mais inovação, tradução de I&D para a prática clínica e saúde pública - melhores cuidados de saúde, mais prevenção
- **Custo/benefício** – novas abordagens para os cuidados de saúde, mais sustentabilidade dos sistemas de saúde
- **Competitividade Europeia** – ganhos em cuidados de saúde para o cidadão, desenvolvimento económico

Desafios:

- Participação do **cidadão**, compreensão dos benefícios e implicações do projeto
- Aplicação do **RGPD/legislação nacional**
- Partilha **transfronteiriça** de dados
- **Competências e infraestrutura** para sequenciação e bioinformática
- Que dados de saúde/exposição ambiental/estilos de vida? – colheita de **dataset mínimo** e alargado
- Opções **case studies** - Doenças raras, cancro, rastreio populacional?
- **Economia da saúde**
- Envolvimento do **setor privado** (incentivos, PI, contribuição e acesso)

Em Portugal

- Amostras populacionais com representatividade nacional, biobancos populacionais



- Competências genómicas nacionais



Genome^{PT}

- Bases de dados em saúde



SPMS^{EPE}
Serviços Partilhados do
Ministério da Saúde

- Modelo federado de partilha de dados



- Health Cluster, Universidades, Centros I&D, sector privado...

Road map para genomas de Portugal no consórcio Europeu

Conclusões - *The future is now!*

1. 1M + Genomas terá enorme impacto no conhecimento
2. Centros de Medicina Genómica
3. Formação de profissionais de saúde
4. Reorganização de cuidados de saúde
5. Estratégia Nacional para a MP



OBRIGADA!