



**GLOBAL SUMMIT
ON
REGULATORY SCIENCE
2017**



ANVISA

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

REPORTS ON THE 2017 GLOBAL SUMMIT ON REGULATORY SCIENCE

Emerging Technologies
for Drug and Food Safety

**September 18-20, 2017
Brasília-Brasil**

REPORTS ON THE 2017 GLOBAL SUMMIT ON REGULATORY SCIENCE

Emerging Technologies for Drug and Food Safety

September 18-20, 2017
Brasília-Brasil

Hosted by GCRSR and the Brazilian Health Regulatory Agency, Anvisa, Brasília, DF BRAZIL Venue:
PARQUE CIDADE (PARK CITY) CONVENTION CENTER, Brasília, Brazil

Copyright © 2017. Agência Nacional de Vigilância Sanitária
É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte. É vedada a
utilização desta obra para fins comerciais.

Diretor-Presidente

Jarbas Barbosa da Silva Júnior

Diretores

Fernando Mendes Garcia Neto
Renato Alencar Porto
William Dib

Chefe de Gabinete

Leonardo Batista Paiva

Coordenação Geral

Danitza Rojas Buvinich
Cláudia Cristina Santiago Gomes

Coordenação técnica de redação

Daniella Guimarães de Araújo

Redação

Anna Nyström
Mônica Stockler Ferreira
Dinéia Maria de Castro Gonçalves
Tereza Cristina Braga Ferreira

Projeto gráfico e diagramação

Matheus Guimarães Araújo de Mello

Revisão textual (inglês e português)

Jean Pierre Barakat

Revisão Final

Daniella Guimarães de Araújo

Apoio Institucional

Associação Brasileira de Saúde Coletiva – ABRASCO
Organização Pan-americana de Saúde – OPAS/OMS

Organizing Committee Global Summit 2017

Scientific Program Committee Members

William Slikker, Jr., US Food and Drug Administration (FDA), United States - Conference Co-Chairs
Weida Tong, US FDA, United States
Naoyuki Yasuda, Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA), Japan
Claudio Nishizawa, Brazilian Health Regulatory Agency (Anvisa), Brazil
Renata Miranda Parca, Anvisa, Brazil
Livia Ramalho, Anvisa, Brazil
Danitza Passamai Rojas Buvinich, Anvisa, Brazil
Maurice Whelan, European Commission, Joint Research Center (JRC), Italy
Eichler Hans-Georg, European Medicines Agency (EMA), United Kingdom (UK)
Hubert Deluyker, European Food Safety Authority (EFSA), Italy
Martha Hugas, EFSA, Italy
Primal Silva, Canadian Food Inspection Agency (CFIA), Canada
Carlos Chiale, National Administration of Drugs, Food and Medical Devices (ANMAT), Argentina
Matías Gómez, (ANMAT), Argentina
Paul King Tiong Chiew, Agri-Food & Veterinary Authority (AVA), Singapore

Scientific Program Liaison/Administrator:

Weida Tong, Ph.D.
Shraddha Thakkar

Conference Coordinator/Logistical Liaison:

USA
Roben Brooks

Logistical Liaison:

Brazil
Lilian Fernandes da Cunha
Danitza Passamai Rojas Buvinich

Table of Contents

Program at a Glance	6
QRCode to watch online	13
Introduction	14
Session 1: Global Regulatory Landscape	16
Session 2 Drug and Food Safety	68
Session 3 Emerging Fields and Methodologies	119
Session 4 Standards and Reproducibility	176
Session 5: Science - Based Regulatory Practice	221
Session 6 : GSRS/GCRSR: Today and Tomorrow	228

Program at a Glance

	Day 1 Mon, September 18th	Day 2 Tue, September 19	Day 3 Wed, September 20
Morning Session	Registration and Poster Setup 8:00 - 4:00 pm Welcome and Introduction 8:30 - 8:40 am Session 1: Global Regulatory Landscape 8:40 - 12:00 pm	Session 3: Emerging Fields and Methodologies 8:30 - 12:00 pm	Session 5: Science-Based Regulatory Practice Panel Discussion 8:30 - 10:05am Session 6: GSRS/GSRS: today and tomorrow 10:30 - 12:00 pm Adjournment
Afternoon Session	Session 2: Drug and Food Safety 1:00 - 4:00 pm Poster Session 4:00 pm - 6:00 pm Presentation Time 4:00 - 5:00 pm	Session 4: Standards and Reproducibility 1:00 - 4:30 pm Poster Session 4:30 pm - 6:00 pm Presentation Time 4:30 - 5:00 pm	

Day 1 Morning Session

Monday, September 18, 2017

8:00am – 4:00pm	Registration and Poster Setup
8:30am – 8:40am	Welcome and Introduction William Slikker, Jr., Ph.D., Director, National Center for Toxicological Research, US Food and Drug Administration , USA
8:40 am – 12:00pm	Session 1: Global Regulatory Landscape Session Co-Chairs: William Slikker, Jr., Ph.D., Director, National Center for Toxicological Research, US Food and Drug Administration, USA Matías Gómez, PharmD, Director , Office of Monitoring and Risk Management of the National Institute of Drugs of ANMAT, Argentina
8:40am – 8:45am	Session introduction
8:45am – 9:15am	Regulatory perspective in Brazil for food and drug safety Jarbas Barbosa da Silva Júnior, Ph.D., Director-President, National Health Regulatory Agency (ANVISA), Brazil
9:15am – 9:45am	Evolving role of pharmacovigilance Hans-Georg Eichler, M.D., M.Sc., Senior Medical Officer, European Medicines Agency (EMU), EU
9:45am – 10:15am	Food safety and regulation by European Food Safety Authority (EFSA) Hubert Deluyker , Ph.D., Scientific Adviser, European Food Safety Authority(EFSA), EU
10:15am – 10:45am	Regulatory science and emerging technologies in Sub Sahara Africa Orish Ebere Orisakwe, Ph.D., Toxicology Unit, Department of Experimental Pharmacology, University of Port Harcourt, Nigeria
10:45am – 11:00am	Break (15 Minutes)
11:00am – 11:30am	Regulatory science in Japan Haruhiro Okuda, Ph.D., Deputy Director-General, National Institute of Health Sciences (NIHS), the Ministry of Health, Labor, and Welfare (MHLW),Japan
11:30am – 12:00am	Setting and challenges of Good Regulatory Practice (GRP) in Argentina Matías Gómez, PharmD, Director , Office of Monitoring and Risk Management of the National Institute of Drugs of ANMAT, Argentina
12:00pm – 1:00pm	Lunch

Day 1 Afternoon Session

Monday, September 18, 2017

1:00pm – 4:00pm	Session 2: Drug and Food Safety Session Co-Chairs: Danitza Passamai Rojas Buvinich, Ph.D. , National Health Regulatory Agency (ANVISA), Brazil Kaoruko Tachibana , Food Safety Commission of Japan, Japan
1:00pm – 1:05pm	Session introduction
1:05pm – 1:35pm	Leveraging a Wealth of Data and New Technologies to Align Regulatory Agencies and the Pharmaceutical Industry toward Reducing Toxicity Associated Drug Development Costs, Timelines and Attrition: 1) Reducing 2 yr Rodent Carcinogenicity Testing, and 2) Deploying Novel Models to Improve Liver Safety Prediction Frank Sistare, Ph.D. , Scientific Associate Vice President, Safety Assessment and Laboratory Animal Resources, Merck and Co., Inc., USA
1:35pm – 2:05pm	Baseline practices for the application of bioinformatic analyses of genomic data supporting regulatory food safety – a proposal from GCRSR Bioinformatics technical working group Gary Van Domselaar, Ph.D. , Chief, Bioinformatics, National Microbiology Laboratory, Public Health Agency of Canada, Canada
2:05pm – 2:30pm	Break (25 Minutes)
2:30pm – 3:00pm	The EFSA FoodEx2 food classification system and its application in food safety risk assessment Davide Arcella, Ph.D. , Scientific Assistance Directorate, Evidence Management Unit at the European Food Safety Authority (EFSA), EU
3:00pm – 3:30pm	The challenges of regulating Dietary Supplement: novel foods and nutritional/health claims Thalita Antony de Souza Lima , National Health Regulatory Agency (ANVISA), Brazil
3:30pm – 4:00pm	Panel Discussion
4:00pm - 6:00pm	Poster Session Presenter needs to stand by their poster between 4:00pm - 5:00pm

Day 2 Morning Session

Tuesday, September 19, 2017

8:30am – 12:00pm	Session 3: Emerging Fields and Methodologies Session Co-Chairs: Maurice Whelan, Ph.D. , Professor, Head, Chemical Safety and Alternative Methods, European Commission's Joint Research Centre (JRC), EU Tara Barton-Maclaren, Ph.D. , Manager, Risk Assessment Division Existing Substances Risk Assessment Bureau, Health Canada, Canada
8:30am – 8:35am	Session introduction
8:35am – 9:05am	The integration of emerging data and novel methodologies to support risk assessment under Canada's Chemicals Management Plan Tara Barton-Maclaren, Ph.D. , Manager, Risk Assessment Division Existing Substances Risk Assessment Bureau, Health Canada, Canada
9:05am – 9:35am	A*STAR Singapore: Innovating alongside regulators for global impact Kenneth Lee, Ph.D. , Senior Director, Agency for Science, Technology & Research (A*STAR), Singapore Lit-Hsin Loo, Ph.D. , Assistant Professor, Bioinformatics Institute, Agency of Science, Technology of Research (A*STAR), Singapore
9:35am – 10:05am	The use of in silico methods for chemical hazard assessment Qasim Chaudhry, Ph.D. , Professor of Food Safety and Innovation University of Chester, United Kingdom
10:05am – 10:30am	Break (25 Minutes)
10:30am – 11:00am	Use of stem cells to assess chemical and drug safety: 3D culture, microphysiological systems and modeling William Slikker, Jr., Ph.D. , Director, National Center for Toxicological Research, US Food and Drug Administration, USA
11:00am – 11:30am	Incorporating novel methods into integrated approaches to testing and assessment of chemicals Maurice Whelan, Ph.D. , Professor, Head, Chemical Safety and Alternative Methods, European Commission's Joint Research Centre (JRC), EU
11:30am – 12:00pm	Panel Discussion
12:00pm – 1:00pm	Lunch

Day 2 Afternoon Session

Tuesday, September 19, 2017

1:00pm – 4:30pm	Session 4: Standards and Reproducibility Session Co-Chairs: Weida Tong, Ph.D. , Director, Division of Bioinformatics and Biostatistics, National Center for Toxicological Research, US Food and Drug Administration, USA Martha Hugas, Ph.D. , Head of Biological Hazards and Contaminants Unit, European Food Safety Authority (EFSA), EU
1:00pm – 1:05pm	Session introduction
1:05pm – 1:35pm	Reproducible Toxicogenomics for Regulatory Decision-Making Weida Tong, Ph.D. , Director, Division of Bioinformatics and Biostatistics, National Center for Toxicological Research, US Food and Drug Administration, USA
1:35pm – 2:05pm	Standards in precision medicine – A China's perspective Leming Shi, Ph.D. , Professor and Director, Center for Pharmacogenomics School of Life Sciences and Shanghai Cancer Center, Fudan University, Shanghai, China
2:05pm – 2:35pm	Towards reproducible in silico practice via OpenTox Barry Hardy, Ph.D. , Managing Director, Douglas Connect GmbH Technology Park Basel, Basel, Switzerland
2:35pm – 3:00pm	Break (25 Minutes)
3:00pm – 3:30pm	Reproducibility considerations for nanotechnology products for regulator review Anil Patri, Ph.D. , Director, Division of Nano toxicology, National Center for Toxicological Research, US Food and Drug Administration, USA
3:30pm – 4:00pm	Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Anna Zhao-Wong, M.D., Ph.D. , Deputy Director, MedDRA MSSO, USA
4:00pm – 4:30pm	Panel Discussion

Day 3 Morning Session

Wednesday, September 20, 2017

8:30am – 10:00am	Session 5: Science-Based Regulatory Practice Session Co-Chairs: Steve Ostroff, Ph.D. , Deputy Commissioner, US Food and Drug Administration, USA Primal Silva, Ph.D. , Acting Vice President, Canadian Food Inspection Agency, Canada
8:30am – 8:35am	Session introduction: questions to panelists
8:35am – 10:05am	Panelist: Jarbas Barbosa da Silva Júnior, Ph.D. , Director-President, National Health Regulatory Agency (ANVISA), Brazil Orish Ebere Orisakwe, Ph.D. , Toxicology Unit, Department of Experimental Pharmacology, University of Port Harcourt, Nigeria Matías Gómez, PharmD , Director , Office of Monitoring and Risk Management of the National Institute of Drugs of ANMAT, Argentina Martha Hugas, Ph.D. , Head of Biological Hazards and Contaminants Unit, European Food Safety Authority (EFSA), EU Frank Sistare, Ph.D. , Scientific Associate Vice President, Safety Assessment and Laboratory Animal Resources, Merck and Co., Inc., USA
10:05am – 10:30am	Break (25 Minutes)
10:30am – 12:00pm	Session 6: GSRS/GCRSR: today and tomorrow Session Co-Chairs: Steve Ostroff, Ph.D. , Deputy Commissioner, US Food and Drug Administration, USA Primal Silva, Ph.D. , Acting Vice President, Canadian Food Inspection Agency, Canada
10:30am – 10:40am	GSRS/GCRSR – The past, present and future William Slikker, Jr., Ph.D. , Director, National Center for Toxicological Research, US Food and Drug Administration, USA
10:40am – 10:50am	FDA's Office of International Program (OIP) and GSRS/GCRSR Carl Sciacchitano, Ph.D. , Senior Advisor, Office of International Program (OIP) , US Food and Drug Administration, USA
10:50am – 11:00am	Regulatory science in China and its contribution to GSRS/GCRSR Li Bo, Ph.D. , Director, National Institutes for Food and Drug Control (NIFDC), China Food and Drug Administration (CFDA), China

11:00am – 11:10 am	An update of the GCRSR Nanotechnology Working group Anil Patri, Ph.D. , Director, Division of Nano toxicology, National Center for Toxicological Research, US Food and Drug Administration, USA
11:10am – 11:20am	An update from the GCRSR Bioinformatics Technical Working group Weida Tong, Ph.D. , Director, Division of Bioinformatics and Biostatistics, National Center for Toxicological Research, US Food and Drug Administration, USA
11:20am – 11:30am	GCRSR Cross-Training Working group Primal Silva, Ph.D. , Acting Vice President, Canadian Food Inspection Agency, Canada
11:30pm –	Closing Remarks and Adjournment Steve Ostroff, Ph.D. , Deputy Commissioner, US Food and Drug Administration, USA

QRCode to watch online



Introduction

The Global Summit on Regulatory Science (GSRS 2017) hosted by Global Coalition for Regulatory Science Research - GCRSR and the Brazilian Health Regulatory Agency, Anvisa, Brasilia, Brazil was a collaborative effort among global regulatory, standards, and research agencies and stakeholders from industry and academia.

The conference provides an opportunity for cientists from governement ,industry, and the academic-reserach communities to objectively assess the utility of emerging technologies (such as nanotechnology, imaging, omics for tranlational science and peorsonalized medicine) for adresing regulatory-research questions and discuss the best ways to translate these technologies into real-world applications.

This 7º meeting on Brazil discussed emerging scientific innovation, strengthen collaborations, and develop educational materials and approaches that address regulatory-science research and training needs.

Each GSRS meeting focuses on an area of regulatory science that would benefit from discussions aimed at identifying future research directions. GSRS17 focused on Emerging Technologies for Food and Drug Safety. A major goal of this summit was technical frontier issues discussion to establish an inventory of research on Emerging technologies concerning Food and Drug safety.

Introdução

A Cúpula Global de Ciências Regulatórias (GSRS 2017), organizada pela Coalisão Global para pesquisa em Ciência Regulatória - GCRSR e pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Anvisa, Brasília, Brasil, foi um esforço colaborativo entre as agências globais de regulação, agências de pesquisa com representações de diversos países.

A conferência oferece uma oportunidade para os cientistas do governo, da indústria e das comunidades acadêmicas de analisar objetivamente a utilidade das tecnologias emergentes (como nanotecnologia, imagem, ômica para a ciência translacional e medicina personalizada), abordar questões de pesquisa regulatória e discutir as melhores maneiras de traduzir essas tecnologias em aplicações do mundo real.

Este 7º encontro no Brasil discutiu a inovação científica emergente, fortaleceu as colaborações e desenvolveu materiais e abordagens educacionais para a pesquisa da ciência regulatória e as necessidades de qualificação.

Cada reunião da GSRS se concentra em uma área de ciência regulatória que se beneficiaria de discussões destinadas a identificar as futuras orientações de pesquisa. A GSRS17 foi focada em Tecnologias Emergentes para a Segurança de Alimentos e Medicamentos. Um dos principais objetivos desta cúpula foi a discussão técnica de questões de fronteira para estabelecer um inventário de pesquisas sobre Tecnologias Emergentes sobre Segurança Alimentar e de Medicamentos.

Session 1

Global Regulatory Landscape

Regulatory perspective in Brazil for food and drug safety

Meiruze Sousa Freitas, Deputy Director, Authorization and Health Registry, Brazilian Health Regulatory Agency (Anvisa), Brazil

Dr. Freitas welcomed the attendees and began the lecture explaining that Anvisa has a hierarchy based on legislation, and a competency to edit legislation related to health surveillance subjects, (RDC - Resolution of the Board of Directors). The RDC's elaboration followed the Good Regulatory Practices Process. She also mentioned that there is a regulatory agenda, which is a prevision of priority themes to be regulated.

Due to concerns regarding transparency, the legislation is published on the Official Newspaper (Diário Oficial da União) and is on Anvisa's website.

In Anvisa, regulation is coordinated by two offices: General Office of Drugs (GGMED) and General Office of Foods (GGALI). Those are subordinated to the Authorization and Health Registration Directory (DIARE).

As stated by Dr Freitas, Anvisa is very connected to good work practices. International information is gathered through contact with authorities and discussions based on the technical procedures with international cooperation groups. The focus is on information systems, transparency, legislation review, sharing responsibilities which may lead to a change on the working process. Special attention is paid to Anvisa's website transparency. All information is available, including all products that are registered in Anvisa, services necessary for the regularization of companies and products subject to sanitary surveillance; access to information and agency's contact; and petition queue system (products waiting for review). On the website, Anvisa presents the services that are necessary in order to regularize companies and products subject to Sanitary Surveillance, according to the user's topic of interest. There is information on Business Authorization (AFE), Special Authorization of Company (AE), Certification of Good Manufacturing Practices, Distribution and / or Storage, Certification of Free Sale, Registration of Products, Import, Export, Boats, among others.

Regarding procedures and services, the website has available information on leaflet, labeling and brand name of medicines registered and sold in Brazil, as well as prioritized requests, approval letter and consultation of the authorized clinical trials in Brazil by Anvisa.

Legislation review is mainly focused on health risk. Anvisa shares responsibility with the regulated sector and enforce regulatory convergence with international standards,

With regard to the General Office of Drugs' (GGMed) flow chart, Dr. Freitas described the offices that are part of GGMed. And they are the Office of Safety and Efficacy Evaluation (GESEF) - Department of Therapeutic Equivalence (CETER) and Department of Clinical Trials; the Office of Drug Registration Evaluation (GRMED) - API Department (COIFA); the Office of Specific and Herbal Drugs Registration Evaluation (GMESP); and the Office of Post-Approval Changes Evaluation (GEPRE).

Dr. Freitas also outlined the team reviewing at GGMed. The staff is composed by health regulation experts, regulation technicians and administrative personnel. There is a wide range of professionals that are part of the team: biologists, biomedics, chemists, doctors, engineers, lawyers, pharmacists, physicians, statisticians.

GGMED performs drug registration through evaluation of drugs applications, post approval changes applications, and drugs registrations renewal. Some other actions performed are "In situ" inspections of the applications mentioned, implementation of audits on review process, inspections on pharmaceutical equivalence and bioequivalence/bioavailability centers, evaluation of safety and efficacy (clinical trials), and drafting / reviewing legislation.

Dr. Freitas outlined that, in Brazil, drugs need to be registered. The registration must be renewed every five years. The categories of drugs registered in Brazil are "New" drugs (innovative and others), synthetic and semi-synthetic drugs, biologicals (includes biosimilars) and herbal medicines. There is also registration for "Copies" (Synthetic and semi-synthetic drugs), generic drugs. and similar drugs ("brand generic"). The review process of drug registration follows some steps, such as pre-submission meeting, electronic submission, individual review, evaluation of external expert, final opinion, decision letter, applicant's response and finalization of evaluation.

With the purpose of assessing the safety, quality and efficacy of the new drug, a submission review is performed. At this stage, benefit-risk assessment is performed in order to obtain complete safety and efficacy data (non-clinical and clinical). Some of the tools used for risk assessment are: completing chemistry and manufacturing data (drug master file/ production report /quality control report/analytical method validation/stability studies of 3 pilot batches, Zone IVb) plus company authorization (AFE) and GMP certification by Anvisa; labelling (brand name analysis, prescriber and patient insert); and other procedures, such as biopharmaceutic evaluation, biostatistics, and risk management plan.

Dr. Freitas mentioned that some practical/scientific issues are faced by Anvisa. The non-clinical and clinical requirements for registration of new synthetic drugs by Anvisa, although mandatory, are very general. There are no guidelines that establish supportive clinical safety/efficacy or alternative pathways (for example. pivotal BA/BE study, supportive pharmacokinetic information, scientific "bridge" to the approved product, published literature, etc) that consider situations or innovations not included in the general rule (eg, different salt, contrast agent). Frequently, new medicines, whether minor risk or high risk, are regulated via the same set of regulations. Despite the limited number of reviewers, complete data from non-clinical and clinical studies are required and evaluated for new drug registration. The bulk of the information needed to build an NDA dossier can be based on ICH, CTD, but local legislation is still not fully in line with international requirements. As the CTD has not yet been implemented in Brazil, local companies, and sometimes international companies as well, understand the systems, but the quality of dossier does not meet desired standard.

As future perspectives, Dr. Freitas outlined the improvement of Anvisa's review process through systematic standardized approaches to the benefit/risk assessment of medicines and moving towards stepwise implementation of Good Review Practices (GRevP). Avoiding efforts duplication through a better use of available resources (especially, using the existing international tools to improve the review process of drug registration); reviewing regulations to establish supportive clinical safety/efficacy or alternative pathways for the applications not included in the general rule, focused on health risk and regulatory convergence with international standards; aligning the level regulation with the risk posed by each medicine and regulatory convergence with international standards; developing regulations to release medicines or new indications to the market with confidence (basically, more and more limited evidence is available today than is customary at the market authorization stage; and implementation of the common technical document (CTD and e-CTD) for medicines registration.

Dr. Freitas briefly described the flow chart for the General Office of Foods (GGALI). It encompasses the Risk Assessment and Effectiveness Office (GEARE), the Food Registration Office (GEREG) and the Post-Registration Food Office (GEPRA). The team reviewing at GGALI is performed by health regulation experts and administrative personnel, counting on different professionals, such as food engineers, biologists, pharmacists, nutricionists and veterinary doctors.

As an overview of the national food safety control system, Dr. Freitas explained that the primary production is the responsibility of the agricultural agencies, while responsibility for the subsequent stages of production is shared between the health and agriculture agencies. The actions of these agencies are largely co-dependent.

The sanitary control of food is a mixed model. In pre market, assessment regards health promotion, register and safety assessment, food standards. Then, there is risk assessment. In post market, the office performs inspection and monitoring; risk communication; and investigation of outbreaks.

The objects of food regulation are food additives, registration, labeling, microbiological parameters, packaging, contaminants, identity and quality. Food registration must be renewed every five years.

As per Dr. Freitas' explanation, the categories of food registered in Brazil are infant formulas and infant food; enteral nutrition; novel foods; foods with functional or health claims; bioactive substances and probiotic; packaging new technologies (recycled PET). She outlined that challenges of the regulation of processed foods are the provision of food supply, and of healthy and safe foods.

In regard to future perspectives, Dr. Freitas mentioned the update of inclusion and extension guides for use of additives and adjuvants. She also mentioned safety assessment of new ingredients and new regulation on dietary supplements; reviewing of registration and post registration procedures, and categories that are of mandatory registration.

Final Comments & Q&A Session

1) According to your presentation, the best practices and international patterns are used in order to create Brazil's standards. How do you collect information?

We contact other agencies and communicate using technical knowledge databases that are available on the sites. There is also confidential information exchange with authorities.

Perspectiva regulatória no Brasil para a segurança de alimentos e medicamentos

Meiruze Sousa Freitas, Deputy Director, Authorization and Health Registry, Brazilian Health Regulatory Agency (Anvisa), Brazil.

Dra. Freitas deu boas-vindas aos participantes e iniciou a palestra apresentando a Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Explicou que atuação da Anvisa está prevista na Constituição Federal brasileira e que a agência possui competência para editar a legislação relacionada a assuntos de vigilância sanitária. A elaboração das normas, as Resolução da Diretoria Colegiada - RDC, seguem o Processo de Boas Práticas Regulatórias e uma Agenda regulatória, que prevê os temas prioritários a serem regulados. Devido à preocupação com a transparência, a legislação é publicada no Diário Oficial da União e consta do site da Anvisa.

Na Anvisa, os regulamentos para os produtos medicamentos e alimentos é coordenado por dois escritórios: Gerência Geral de Medicamentos (GGMED) e Gerência Geral de Alimentos (GGALI), que são subordinados à Diretoria de Autorização e Registro (DIARE).

Dra. Freitas afirmou que a Anvisa tem como foco as boas práticas de trabalho. Para aprimorá-lo, busca informações internacionais através do contato com autoridades e grupos de cooperação internacionais e realiza discussões com base em procedimentos técnicos. Prioriza os sistemas de informação, a transparência, a revisão da legislação, e o compartilhamento de responsabilidades que podem levar a uma mudança no processo de trabalho.

Atenção especial é prestada à transparência do website da Anvisa. Todas as informações estão disponíveis, incluindo todos os produtos registrados na Anvisa, serviços necessários à regularização de empresas e produtos sujeitos a vigilância sanitária; acesso à informação e ao contato da agência; e sistema de fila de petição (produtos à espera de revisão). No site, são apresentados os serviços necessários para regularizar empresas e produtos sujeitos a vigilância sanitária, de acordo com o tema de interesse do usuário. Há informações sobre Autorização de Funcionamento de Empresa (AFE), Autorização Especial de Empresa (AE), Certificação de Boas Práticas de Fabricação, Distribuição e / ou Armazenamento, Certificação de Venda Gratuita, Registro de Produtos, Importação, Exportação, entre outros.

No que tange a procedimentos e serviços, o site possui informações disponíveis sobre a bula, a rotulagem e a marca dos medicamentos registrados e vendidos no Brasil, bem como solicitações prioritárias, carta de aprovação e consulta aos ensaios clínicos autorizados no Brasil pela Anvisa. A revisão da Legislação tem como cerne o risco para a saúde. A Anvisa compartilha a responsabilidade com o setor regulado e aplica a convergência regulatória com padrões internacionais.

Dra. Freitas descreveu os escritórios que fazem parte do organograma da Gerência Geral de Medicamentos (GGMed): a Gerência de Avaliação de Segurança e Eficácia (GESEF) - Departamento de Equivalência Terapêutica (CETER) e Departamento de Ensaios Clínicos; Gerência de Avaliação do Registro de Medicamentos (GRMED) - Departamento de API (COIFA); a Gerência de Avaliação de Registro de Drogas Específicas e Ervas (GMESP); e a Gerência de Avaliação de Alterações Pós-Aprovação (GEPRE).

A palestrante também descreveu a estrutura da equipe na GGMED. Ela é composta por especialistas em especialista em regulação e vigilância sanitária, técnicos em regulação e analistas e técnicos administrativos.

O GGMED realiza registro de medicamentos por meio da avaliação das aplicações de medicamentos, aplicação de alterações pós-aprovação e renovação de registros de drogas. Algumas outras ações realizadas são inspeções "in situ" das aplicações mencionadas, implementação de auditorias no processo de revisão, inspeções em equivalência farmacêutica e centros de bioequivalência / biodisponibilidade, avaliação de segurança e eficácia (ensaios clínicos) e elaboração / revisão de legislação.

Dra. Freitas informou que, no Brasil, as drogas precisam ser registradas e o cadastro deve ser renovado a cada cinco anos. As categorias de drogas registradas no Brasil são medicamentos "novos" (inovadores e outros), drogas sintéticas e semissintéticas, biológicos (incluindo biossimilares) e fitoterápicos. Existe também registro para "cópias" (medicamentos sintéticos e semissintéticos), medicamentos genéricos e drogas similares ("marca genérica"). O processo de revisão do registro de medicamentos segue algumas etapas, tais como reunião pré-apresentação, apresentação eletrônica, revisão individual, avaliação de especialistas externos, parecer final, carta de decisão, resposta do candidato e finalização da avaliação.

Com o objetivo de avaliar a segurança, qualidade e eficácia do novo medicamento, é realizada uma revisão de submissão. Nesta fase, a avaliação do risco-benefício é realizada para obter dados completos de segurança e eficácia (não clínicos e clínicos).

Algumas das ferramentas utilizadas para a avaliação de risco são: preenchimento de dados de química e fabricação (arquivo mestre de medicamentos / relatório de produção / relatório de controle de qualidade / validação de métodos analíticos / estudos de estabilidade de 3 lotes-piloto, Zona IVb), além da autorização de empresa (AFE) e certificação GMP pela Anvisa; rotulagem (análise de marca, prescritor e inserção do paciente); e outros procedimentos como avaliação biofarmacêutica, bioestatística e plano de gerenciamento de risco.

Dra. Freitas mencionou que a Anvisa enfrenta algumas questões práticas / científicas. Os requisitos clínicos e não-clínicos para o registro de novas drogas sintéticas pela Anvisa, embora obrigatórios, são muito gerais. Não há diretrizes que estabeleçam a segurança / eficácia clínica de suporte ou caminhos alternativos (por exemplo, estudo fundamental BA / BE, informações farmacocinéticas de suporte, “ponte” científica para o produto aprovado, literatura publicada, etc.) que considerem situações ou inovações não incluídas na regra geral. Frequentemente, os novos medicamentos, sejam de risco menor ou alto risco, são regulados através do mesmo conjunto de regulamentos. Apesar do número limitado de revisores, os dados completos de estudos clínicos e não-clínicos são necessários e avaliados para o novo registro de medicamentos. A maior parte das informações necessárias para construir um dossiê da NDA pode ser baseada no ICH, CTD, mas a legislação local ainda não está totalmente de acordo com os requisitos internacionais. Uma vez que o CTD ainda não foi implementado no Brasil, empresas locais e até mesmo internacionais compreendem os sistemas, mas a qualidade do dossiê não atende ao padrão desejado.

Como perspectivas futuras, Dra. Freitas apresentou o desenvolvimento do processo de revisão da Anvisa através de abordagens sistemáticas padronizadas para a avaliação do risco-benefício de medicamentos e avançando para a implementação gradual de boas práticas de revisão (GRevP): evitar a duplicação de esforços através de uma melhor utilização dos recursos disponíveis (especialmente, utilizando as ferramentas internacionais existentes para melhorar o processo de revisão do registro de medicamentos); revisando os regulamentos para estabelecer segurança/eficácia clínica de suporte ou caminhos alternativos para as aplicações não incluídas na regra geral, focada em risco de saúde e convergência regulatória com padrões internacionais; alinhando a regulação de nível com o risco que representa cada medicamento e a convergência regulatória com os padrões internacionais; desenvolvendo regulações para liberar medicamentos ou novas indicações para o mercado com confiança.

Dra. Freitas descreveu o organograma da Gerência Geral de Alimentos (GGALI), que abrange o Gabinete de Avaliação de Riscos e Eficácia (GEARE), a Gerência de Registro de Alimentos (GEREG) e o Gerência de Alimentos Pós-Registro (GEPR). A avaliação da equipe na GGALI é realizada por especialistas em regulação e Visa e analistas e técnicos administrativos.

Como visão geral do sistema nacional de controle de segurança alimentar, Dra. Freitas explicou que a produção primária é da responsabilidade do Ministério da Agricultura, enquanto a responsabilidade pelas etapas subsequentes da produção é compartilhada entre o Ministério da Saúde e Agricultura. As ações são, em grande parte, interdependentes.

O controle sanitário dos alimentos é um modelo misto. No pré-mercado, a avaliação considera a promoção da saúde, registro e avaliação de segurança e padrões alimentares. Então, há avaliação de risco. No mercado pós-venda, o escritório realiza inspeção e monitoramento, comunicação de risco e investigação de surtos.

Os objetos de regulação alimentar são complementos alimentares, registro, rotulagem, parâmetros microbiológicos, embalagens, contaminantes, identidade e qualidade. O registro de alimentos deve ser renovado a cada cinco anos.

De acordo com a explicação de Dra. Freitas, as categorias de alimentos registrados no Brasil são fórmulas para lactentes e alimentos para bebês, nutrição enteral, novos alimentos e aqueles com alegações funcionais ou de saúde, substâncias bioativas e probióticas e embalagem de novas tecnologias (PET reciclado). Ela ressaltou que os desafios da regulamentação dos alimentos processados são a provisão de suprimentos alimentares e de alimentos saudáveis e seguros.

Em relação às perspectivas futuras, Dra. Freitas mencionou a atualização dos guias de inclusão e extensão para uso de aditivos e adjuvantes. Ela também citou avaliação de segurança de novos ingredientes e nova regulamentação sobre suplementos dietéticos, revisão dos procedimentos de cadastro e registro, e categorias que são de registro obrigatório.

A palestrante concluiu, afirmando que o setor regulatório brasileiro de medicamentos e alimentos vem passando por transformações constantes, e é necessário um alinhamento com os demais órgãos regulatórios internacionais. As melhorias devem ser baseadas nos riscos provenientes das atividades e nas boas práticas de trabalho.

Perguntas e comentários da plateia

1) De acordo com sua apresentação, as melhores práticas e os padrões internacionais têm sido usados para criar os standards no Brasil. Como vocês obtêm essa informação?

Nós entramos em contato com agências de outros países, e nos comunicamos através de bancos de dados disponíveis nos sites. Há também o intercâmbio de informação confidencial entre as autoridades sanitárias parceiras.

Evolving Role of Pharmacovigilance

Hans-Georg Eichler, M.D., M.Sc., Senior Medical Officer, European Medicines Agency (EMA), United Kingdom (UK), EU



Dr. Eichler outlined that the theme of his lecture would be regulatory science. He noted that, when a product is authorized, on day zero the scientists know nothing about that product. Only afterwards, they will have that knowledge. Then, he explained how the term pharmacovigilance came to effect.

The term pharmacovigilance comes from the 1970s, meaning “close watch”, and it is the practice of monitoring the effects of medical drugs after they were licensed for use, especially in order to identify and evaluate previously unreported adverse reactions. It is the science and activities related to the detection, assessment, understanding and prevention of adverse effects or any other drug-related problem. The change of focus that led to the pharmacovigilance was driven by the changing nature of products and the need to assess difficult development situations. New methodologies and data sources became available and, therefore, it led to a change. For instance, real world data is available (the doctor diagnoses a disease and data will result from that). Availability of this data will provide a move from “passive” to “active” pharmacovigilance. The physician has the moral obligation to report adverse events and this is the passive reporting system. The active pharmaco-vigilance tries to mind the signals (good or bad) of the medicine effects.

Dr. Eichler described difficult development situations, indications, and the meaning of precision medicine. Often, the stratification criterion is not completely understood, the number of patients is smaller, there are advanced therapies (gene, cell, tissue based) and some of them are truly personalized. Some situations are benefit-risk context dependent and in order to achieve early disease interception, it is necessary to have extremely long observation periods for benefit-risk assessment. Personalized treatment combinations are very complex, the scientists would have to deal with small patient numbers and it would be difficult to define clinical indications. Even though the disease may be the same for a group of individuals, the genetic markers may vary, and the target population decreases, and this is a bigger challenge when we talk about rare diseases.

Concerning the evolution of pharmacovigilance, Dr. Eichler mentioned that, in the 1970s, the serious adverse effects were rare. Then, they started being more frequent and less visible. After that, we witnessed effectiveness in clinical practice that leads to comparative effectiveness and accounting for heterogeneity. Presently, there is rapid cycle analysis due to regulators and payers.

Dr. Eichler points out that there is a difference between efficacy and effectiveness in clinical practice. Efficacy is the extent to which an intervention does more good than harm, under ideal circumstances (is the monitoring of the patient taking the drug). Effectiveness is the extent to which an intervention does more good than harm, when provided under the usual circumstances of health care practice. Effectiveness will keep the physicians busy in analyzing if the product should be in the market.

Dr. Eichler described some examples of effectiveness in clinical practice. The first one was related to Rimonabant (Acomplia). On-market data show a shorter duration of treatment, reduced beneficial effect on body weight outside-label prescribing by physicians increased susceptibility to adverse effects, negative benefit-risk. Rimonabant would reduce weight and side effects were depression and suicidality. Physicians ignored the side effects. So, efficacy went down and effectiveness also went down. The product was withdrawn from the market.

Dr. Eichler outlined that relative effectiveness is the extent to which an intervention does more good than harm, under the usual circumstances of health care practice, compared to one or more alternative interventions.

The speaker also mentioned that heterogeneity will become a very big topic in the future and the question is how to put it to good use. There are some products on the market that can be tested, in order to know which will be useful for each patient. Some people will have more serious side effects than others, and there are simple blood tests that will check that. Accounting for heterogeneity will lead to precise medicine, and will bring a different approach to drug development.

Dr. Eichler also discussed that it is very likely that, in the future, we will have to do some shifts of attention, in case we account for heterogeneity. As example, he mentioned the shift from population focus to patient level attention. It will incentive the company to record the outcomes. Then, the scientists will observe and then can redirect treatments, differentiating from respondent to non-respondent patients. It is will be a huge learning advance. The other shift of focus will be from single agent treatment to personalised combinations. The speaker highlighted that we have to

stop treating variance as noise, because variance is the focus of scientific research.

Concerning Rapid Cycle Analysis, Dr. Eichler noted that there is an inherent risk on how many people can be harmed by a drug and it is necessary to minimize realized harm. He gave the example of Thalidomide. In 1950/60s, it induced phocomelia. There was high visibility with a low background event. It took 10.000 cases before the system realized that there was a problem, which was a sign that the system was not working well. The questions that remain to be asked are how fast we can detect that the system is not working well before we react, and how far could we bring the number down with rapid cycle analysis.

Dr. Eichler believes that the future evolution of pharmacovigilance will be facilitated by pay for performance and pre-licensing of real world data. This will be the pinnacle of individualized pharmaco-vigilance. There will be a shift from population to patient level, from prediction to observation-based decision making. Treatment responders and non-responders will be identified, and the use of patient-level outcomes would enable outcome-based contracting and, maybe, further improve patient safety and public health by shining a stronger light on patient experiences.

Dr. Eichler concludes the lecture saying that the evolution of pharmacovigilance will likely bring some changes and shifts of focus from safety-only to benefits and harms, from pharmacovigilance to knowledge generation, from population focus to patient-level focus. He also outlined that there will be a continuum knowledge generation spanning the pre and post-licensing phases. Then, evidence will be based on a diverse family of data sources and methodologies complementing RCTs.

Final Comments & Q&A Session

1) For diseases that require extremely long observation period, like Alzheimer's. How should we deal with it, as society faces the challenge of such a disease?

We can debate what measure to take, but that is minor. We want to maintain your brain function. We have 2 options: we can do 30 years of trial (forget this solution), or we can lower the evidence status and authorize a drug that we believe will work. We will likely have to authorize products based on probable biomarkers. We will probably have to authorize a product based on shaky evidence.

Função evolutiva da farmacovigilância

Hans-Georg Eichler, MD, M.Sc., Senior Medical Officer, Agência Europeia de Medicamentos (EMA), União Europeia (UE)

Ao avaliar a evolução da Farmacologia durante as últimas décadas, o palestrante abordou que a Agência Europeia de Medicamentos apoia-se na ciência e que a farmacologia mundial deve centrar na ciência e avaliação, reconhecendo a autorização como o marco zero. Segundo o palestrante, o termo Farmacovigilância surgiu na década de 1970 e baseia-se na avaliação cautelosa dos efeitos dos medicamentos, monitorando e avaliando após o licenciamento, os efeitos e reações adversas, ampliando a visão do produto e não se limitando à análise por partes. A priorização da farmacovigilância foi impulsionada pela mudança de natureza dos produtos e pela necessidade de avaliar o funcionamento de moléculas complexas. Novas metodologias e fontes de dados coletadas em campo, como prescrição de medicamentos, reações adversas e relatórios médicos, estão disponíveis. A disponibilidade desses dados proporciona um movimento de vigilância que passa de "passivo" para "ativo". O médico tem a obrigação moral de notificar eventos adversos, tendo como objetivo participar de uma vigilância ativa. Quando se avalia de perto o funcionamento de tratamentos, analisando o perfil do paciente, existe a possibilidade de compreender melhor covariantes específicas, como por exemplo, levar em consideração marcadores genéticos para medicamentos de precisão nos tratamentos de câncer. No entanto, segundo o palestrante, existe uma dificuldade em analisar a medicina de precisão já que, muitas vezes, os critérios de estratificação de dados não são bem compreendidos, há tratamentos personalizados e terapias avançadas (genética, celular e baseadas no tecido) que tornam o universo de pacientes pequeno, inviabilizando a possibilidade de estudos randômicos.

Segundo Eichler outra dificuldade está relacionada ao espaço temporal dos estudos, uma vez que para tratar precocemente algumas doenças necessita-se de um longo período de avaliação do uso do fármaco e a análise do risco-benefício torna isso inviável. Eichler cita como exemplo o caso do Alzheimer. Sobre a evolução da farmacovigilância, Dr. Eichler mencionou que na década de 1970 os efeitos adversos graves relacionados às drogas eram raros, como, problemas relacionados ao fígado. No entanto, havia poucas informações para serem analisadas e na maioria dos casos os efeitos adversos não eram diretamente relacionados à droga e sim à

enfermidade diagnosticada. No decorrer do tempo, os problemas relacionados aos efeitos adversos das drogas passaram a ser observados e relatados pelos médicos.

Ao discutir sobre eficácia e efetividade, Dr. Eichler relatou os problemas de avaliação quando se leva em conta apenas um destes fatores, isto porque, a eficácia correlaciona sempre custos e benefícios de diferentes alternativas, enquanto a efetividade refere-se exclusivamente aos benefícios identificados, medidos e valorizados de uma tecnologia em condições reais (medicamento utilizado durante sua comercialização). Assim, a efetividade de um medicamento dependerá de fatores associados às condições da prática clínica diária, como por exemplo, medicamentos para emagrecimento que mesmo sendo eficazes na redução de gordura corporal, podem causar depressão, diminuindo a sua efetividade.

O palestrante ressaltou que a efetividade relativa é um caminho que os tomadores de decisão devem optar com relação ao mundo real pelo o uso de um tratamento que apesar dos efeitos adversos seja menos agressivo quando comparado com outros tratamentos alternativos. Foi citado o exemplo do uso dos biossimilares e questionado se, a mesma molécula produzida por empresas diferentes são iguais ou similares. Os medicamentos biológicos são moléculas complexas e heterogêneas, portanto, os medicamentos biossimilares podem ser similares, mas não são idênticos, ou seja, podem ter atividade terapêutica para uma determinada doença. Podem ser similar a outra molécula desenvolvida para a mesma doença, porém, tem ligeiras diferenças resultantes de todo o processo de desenvolvimento e produção. Tais diferenças podem estar relacionadas à qualidade, atividade e segurança.

Com relação ao fator heterogeneidade o palestrante abordou que será um tópico de grande importância no futuro e a principal questão é como fazer o bom uso disso. Existem produtos, que através de exames simples, podem ser testados para avaliar a efetividade em diferentes pacientes, buscando analisar quais serão úteis e se algumas pessoas terão efeitos adversos mais sérios do que outras. Um dos caminhos é trabalhar com grupos heterogêneos utilizando exames avançados de fenotipagem. Estes estudos somente serão permitidos com o envolvimento da farmacovigilância e as atividades práticas em campo.

Dr. Eichler também discutiu que é muito provável que, no futuro, terá que ser feito algumas mudanças quando avaliar-se a heterogeneidade. Como exemplo, ele mencionou a mudança do foco de população geral para atenção ao indivíduo (paciente). Isso incentivará a empresa a registrar os resultados pós mercado. Então, os cientistas observarão e, em seguida, podem redirecionar os tratamentos,

diferenciando aqueles que respondem e os que não respondem. Sendo assim, existe a necessidade de mudar o foco de alguns estudos para buscar atender à população variante e que sofre diretamente com os efeitos adversos.

O risco adverso é inerente às pessoas podendo haver efeitos adversos para diferentes grupos, ficando difícil quantificar quais grupos estarão expostos a diferentes efeitos. Dr. Eichler citou como exemplo a deformação causada devido ao uso do medicamento thalidomida, o palestrante questionou a necessidade de aguardar um número grande de ocorrências (10.000 casos) para que fosse tomada uma providência.

O palestrante finalizou a apresentação dizendo que a farmacovigilância deve mudar o paradigma de população para paciente, o usuário não paga para o sistema e sim para ter saúde. Sendo assim, há necessidade de rastrear, observar, avaliar e redirecionar cada tratamento visando às individualidades dos pacientes. Devem-se aprofundar os dados e comparar genótipo e fenótipo. No futuro, os dados estarão disponíveis a todos. As indústrias farmacêuticas já utilizam uma grande base de dados, mas os agentes reguladores ainda mostram um atraso com relação ao assunto. Eichler concluiu que a grande mudança na farmacovigilância, não passa apenas pela segurança, mas também monitoramento de riscos contínuos, geração de conhecimento e fase pós-licenciamento continua com avaliação pós-mercado.

Perguntas e Comentários da Plateia

1) Para doenças que requerem um período de observação extremamente longo, como a doença de Alzheimer, como devemos lidar com isso, como a sociedade enfrenta o desafio de tal doença?

Podemos debater qual medida tomar, mas isso é um desafio menor. O importante é manter a função do cérebro. Podemos pensar em 2 opções: fazer 30 anos de experiência (esquecer esta solução) ou reduzir o status de evidência e autorizar uma droga que acreditamos que funcionará. Provavelmente teremos que autorizar produtos baseados em biomarcadores prováveis ou um produto com base em evidências instáveis.

Food Safety and Regulation by European Food Safety Authority (EFSA)

Hubert Deluyker, Ph.D., Scientific Adviser,
European Food Safety Authority (EFSA), Italy,
EU



In his lecture, Dr. Deluyker aimed to explain the origins of the European Food Safety Authority (EFSA), in 2002, and analyze its achievements and future challenges. Due to the scientific advice that commonly led to policy development in many areas of society, the European Parliament and the Council of the European Union (EU) have established a number of decentralized agencies to carry out specific legal, technical and scientific tasks within the European Union, and EFSA is one of those agencies. EFSA's founding regulation is the EU Food Law - Reg. EC 178/2002, and introduced the functional separation of risk assessment and risk management in the risk analysis process. EFSA's mission is to be an independent high quality scientific source of advice and communication to Europe's risk managers and promptly make this advice public.

According to Dr. Deluyker, EFSA's creation was a result of a failure of the system to protect consumers, and it was necessary to have an independent authority to communicate risks. Some of the causes were food scares, loss of consumer trust in food safety, loss of confidence in EU food trade, and damaged trust in public authorities.

Dr. Deluyker outlined a separation of roles within EFSA. All functions act independently of any external influence: EFSA Management Board, Advisory Forum of Member States, Executive Director, and Scientific Panels of 21 external experts that act independently of any external influence. EFSA's remit spreads over ten Scientific Panels such as: Plant Health; Plant Protection; Genetically Modified Organisms; Biological Food Chain Hazards; Animal Health/Welfare and Their Diseases; Animal Feed; Food Chain Contaminants; Food Additives Flavourings and Processing Aids; Dietary/Nutritional and Novel Food; and Food Packing. The focus is on food safety, although some areas cover environmental safety.

Regarding risk communication, one important challenge for EFSA is to gain trust and become recognized as authority in Europe and internationally.

Dr. Deluyker described the risk assessment paradigm as “Risk = Seriousness x Vulnerability x Scale”. In the paradigm, “seriousness” refers to what effect and how severe it is; “vulnerability” concerns the probability of being affected, and “scale” regards to who is affected, breaking down by age, gender, etc. The hypothesis under the food safety model encompasses prediction, which are the conditions under which there is “zero” risk, the comparison with other areas and risk-risk assessment and risk-benefit assessment.

According to Dr. Deluyker, a good scientific evaluation should take in consideration demand, information, methods, expertise, output and quality attributes. He gave, as example, the data regarding the deliberate introduction of new microorganisms or chemicals. In order to identify hazard and characterization, scientists used GLP studies in lab animals, conducted by the sponsor and extrapolation to man using safety factors. Exposure assessment was based on use assumptions defined in the assessment, and reliable food and feed consumption data. Another example was the data concerning microorganism or chemical, potentially already present. For hazard identification and characterization, they used peer-reviewed experimental and observational studies from a variety of sources, with or without GLP studies from sponsor. Exposure was based on existing monitoring programs, reliable food, feed consumption, and composition data. The objective was the classic predictive approach, the evaluation of one single chemical compound (one single hazard) and various potential risks.

Dr. Deluyker explained that scientific studies from independent scientific resources trust in industry data; Art. 29 Founding Regulation foresees EFSA commissioning and thus paying for studies; prioritize applied research by DG JRC and DG RTD and use sustained funding for 21st century reference laboratories with modelling capabilities. The areas of assessment guidance include interpretation of a single study (statistical significance vs. biological relevance); biological relevance (normal, adaptive, adverse); update Benchmark Dose (BMD) to set a reference point. Combining results of several studies of the same molecule on the same endpoint generate systematic literature review, with meta-analysis. The combination of different strands of evidence on the same molecule concern weight of evidence approach and integration of epidemiological evidence and history of safe use. For the read across aspects the speaker mentioned TTC as an example.

The scientist noted that, regarding human health method development activities, they observe toxicology, which is the use of epidemiological studies in risk assessment

and hypothesis-driven hazard characterisation, which may bring adverse outcome pathways. Exposure is also observed, regarding mixtures of chemicals and other risk factors such as multiple routes (internal dose). As an example of adverse outcome pathways, Dr. Deluyker mentioned Parkinson’s Disease. A molecular initiating event leads to key events cascade and to an adverse outcome.

The scientist defined “Guidance Life Cycle” as the identification of guidance needs, guidance re-development, implementation (training and introduction), review and appraisal of its implementation.

The expertise is obtained with panels and part-time working groups. There are 21 outside experts per panel, for three years; internal scientific staff employed by EFSA who will produce scientific reports and preparatory work; cooperation with member states, international and third countries organisations that will perform preparatory work (outsourced), work sharing, harmonisation data and methods.

Regarding quality, the overall approach is peer review of a sample and stakeholder feedback. The process used is PROMETHEUS (PROmoting METHods for Evidence Use in Scientific assessments), the site address is <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/4121> . It helps state objectives and the plan to achieve them, carry out the plan, and assess what was done against the plan. There is also the ISO 9001/2015 certification that will work towards the quality objective. Other quality attributes are independence, transparency, consistency (within EFSA and outside – international harmonisation), efficiency (regulated products application – MATRIX 2016-). Concerning efficiency, Dr. Deluyker mentioned automating submission and validation; experimental data submitted with harmonised structure and computer assisted decision-making; relevance and innovation; timelines and sustainability.

The speaker mentioned that, in order to investigate what makes people ill, we must evaluate various risk factors, such as chemicals, microorganisms, processing methods, and the present or emerging risk (increased disease incident).

Dr. Deluyker outlined that life-cycle approach is a conditional temporary license, based on the information available at that time and subject to post-market monitoring of consumer safety, which encompasses pharmaco-vigilance and exposure monitoring in food and biomonitoring. It is also necessary to do more intense post-market monitoring of occupational safety and environmental safety. He emphasizes that people can be an enormous source of information, and scientists need to give them the responsibility to provide that information.

In conclusion, Dr. Deluyker described policy development as a cycle, not a linear process. As an example, he mentioned the development and dissemination of antibiotic resistance. Based on available information, the scientists conducted risk assessment, planning and executing targeted interventions, measuring the effects of such interventions. Due to that procedure, risk assessment was finally updated.

Final Comments and Q&A Session

1) As regulators of drugs and food, we operate as a kind of police while we learn together with the society. The challenge exists in terms of the culture in which we operate. Would you agree that communication is of great importance?

I believe we share the same opinion. The problem is that, as scientists, we don't have strong communication skills. I think that once a product is on the market, its use becomes a great source of communication. The risk managers are asking us to address a specific question, but we fail to offer the tools, so people are responsible themselves. We need to make those tools available so people will understand what it means to their personal life.

Segurança alimentar e regulamentação pela Autoridade Europeia para a Segurança de Alimentos (EFSA)

Hubert Deluyker, Ph.D., Assessor Científico, Autoridade Europeia de Segurança Alimentar (EFSA), UE

O palestrante enfatizou em seu discurso a importância de reestruturação e atualização dos dados relacionados à segurança alimentar existentes atualmente. Informou que a Autoridade Europeia de Segurança de Alimentos (EFSA) é apenas uma das agências entre as quinze existentes na Europa. Na apresentação discutiu a necessidade de observar o que está acontecendo em outros locais além da comunidade europeia, reforçando a ideia de proteção do consumidor e de que a alimentação deve ser confiável, baseada em dados que reforcem estes termos. Dentro deste panorama existem várias organizações que dão suporte e orientam legalmente os setores envolvidos.

Ainda segundo o palestrante a gestão é vista como a parte mais importante na segurança alimentar, no entanto, não deveria interferir nas análises e estudos científicos, havendo a necessidade de vigilância de toda a cadeia, priorizando a segurança. No processo de segurança alimentar devem ser analisados os riscos em contraposição aos benefícios, os danos, eficácia, viabilidade econômica e vulnerabilidade. Este processo envolve também a consulta aos consumidores, sociedade, ambientalistas e demais setores envolvidos. É dever das autoridades envolvidas prestar aconselhamento científico sobre os riscos associados à cadeia alimentar, desde o produtor ao consumidor, de uma forma integrada, e comunicar esses riscos abertamente a todas as partes interessadas e ao público em geral.

Deluyker ressaltou a importância de se definir as responsabilidades de avaliação dos riscos e de gestão dos riscos, no entanto, muitos produtores não querem assumir esse papel. Devem-se avaliar os riscos mais sensíveis com o intuito de evitar problemas para o consumidor.

Na questão do risco biológico foi ressaltada a grande quantidade de relatórios existentes e que, segundo o palestrante, recomenda-se a utilização dos estudos mais bem sucedidos e com relevância científica, buscando sempre o foco no perigo e nos elementos de perigo. Quanto à avaliação dos riscos ambientais foi ressaltada a necessidade de se investir mais nessa área, necessitando maiores avaliações.

Mesmo com a evolução na área de segurança e regulamentação de alimentos o setor público ainda não evoluiu de maneira significativa havendo a necessidade de maiores apoios aos estudos na área e aumento dos laboratórios de referência. Seguindo esta linha de raciocínio o palestrante concluiu que as diretrizes deste setor devem basear-se nos dados obtidos através de estudos, na avaliação de risco e comunicação com outras fontes de abordagem.

Segundo Deluyker os desafios dos estudos epidemiológicos surgem na implantação de um sistema eficaz. Não se tem um sistema para avaliações regulares e orientações, falta expertise no assunto. A evolução do setor parte da necessidade de foco de interesse e o desenvolvimento de uma organização independente. Outro fator relevante levantado na apresentação foi a necessidade de maior equilíbrio nas publicações sobre o assunto através de uma aproximação das autoridades com o meio científico para que ambos possam se comunicar de maneira mais clara e direta com o público.

No cenário mundial existem várias perspectivas contraditórias, onde, segundo o palestrante, uma harmonização internacional seria o ideal para o desenvolvimento do setor. Outro fator essencial é a relevância no meio científico de estudos relacionados à área alimentar. Os dados experimentais devem ser explorados a fundo e validados, visto que os estudos científicos são à base dos órgãos reguladores.

Deluyker enfatizou a necessidade de desenvolvimento dos estudos relacionados às informações pós-mercado. A visão que o público tem dos órgãos reguladores precisa mudar, não existe “mágica” no setor e responsabilidades devem ser divididas com a população. O sistema deve funcionar de maneira fluida abrangendo o maior número de informações e estimulando a comunicação entre todos os setores envolvidos.

Perguntas e Comentários da Plateia

Na sequência da palestra houve a abertura para perguntas e o assunto sobre a introdução de medidores quantitativos e corantes na avaliação de segurança alimentar foi amplamente debatido. Foi relatada pelo palestrante a dificuldade em avaliar e perceber os riscos, como exemplo Deluyker citou o setor agrícola onde a dinâmica produtiva faz com que muitas vezes haja abuso do uso de agrotóxico aumentando progressivamente a quantidade aplicada na busca do aumento produtivo. Sendo assim, concluiu-se que a avaliação de riscos é um tópico essencial nas pesquisas científicas, necessitando de melhorias que busquem policiar as atividades, comunicar melhor com a sociedade através do desenvolvimento de ferramentas que permitam a população atuarem também como agentes avaliadores e fiscalizadores ativos.

1) Como reguladores de drogas e alimentos, operamos como uma espécie de polícia ao mesmo tempo que aprendemos junto com a sociedade. Você concorda que a comunicação é de grande importância?

Creio que compartilhamos a mesma opinião. O problema é que, como cientistas, não possuímos fortes habilidades de comunicação. Eu acho que, uma vez que um produto está no mercado, seu uso se torna uma ótima fonte de comunicação. Os gerentes de risco estão nos pedindo para abordar uma questão específica, mas nós não oferecemos as ferramentas, então as pessoas são responsáveis por si mesmas. Precisamos disponibilizar essas ferramentas de comunicação para que as pessoas entendam o que significa para sua vida pessoal.

Regulatory Science and Emerging Technologies in Sub Sahara Africa

Orish Ebere Orisakwe, Ph.D., Toxicology Unit,
Department of Experimental Pharmacology,
University of Port Harcourt, Nigeria



Dr. Orish introduced himself and showed the outline of his speech. He spoke briefly about the location of sub Sahara Africa and its economy. He says that will present a case study on Nigeria and that what happens in Nigeria is pretty much what happens in sub Sahara Africa.

Food and drugs are unsafe in SSA. Food shows microbial, organical and inorganic contaminants and drugs present counterfeits, toxic preparations, organic and inorganic contaminants, especially in herbal supplements. Those factors represent a challenge for the regulatory systems in SSA.

Regarding SSA Economy, Dr. Orish describes fast growing economy, with middle class greater than 350 million people, increase in importation of goods, poor/ inadequate infrastructure hinder continent's economic growth and poor management of generated waste (also caused by the huge importation of goods from developing nations).

Dr. Orish introduced Nigeria's case, giving us information about the country. It is situated in West Africa, the capital is Abuja, 923,768 km² of area, composed of 36 states, with 180 million, adult literacy rate of 68%, and 61.5% below poverty line.

He told us that if we take a trip to the major cities in Nigeria, we will see beautiful places. But yet, there is the other side of SSA with chaotic traffic, dumps, waste bins, huge mountains of electronic dump, lots of pollution.

Some major food products cultivated in Nigeria include: cassava, maize, yam, millet, sorghum, cowpeas, cocoyam, onions, carrots, cocoa, potatoes and rice.

Food Safety is defined as the assurance that the food will not cause harm to the consumer when it is prepared and/or eaten according to its intended use (FAO/WHO, 1997).

Unfortunately, Dr. Orish reports food safety issues in Nigeria, caused by poor hygiene at all stages of the food chain, misuse of chemicals and additives; additives used above permitted levels, inappropriate storage and handling [microbial, pesticides, veterinary residues e.t.c], counterfeiting, adulteration, mis-brandment.

He also describes that food safety issues in Nigeria are further exacerbated by public ignorance on the subject - "Germ no dey kill African man"; lack of technical expertise and adequately equipped laboratories in some cases, poor enforcement of legislations: regulatory limits, lack of understanding from public food providers who do not understand safety guidelines and requirements.

Some challenging facts and figures presented by Dr. Orish were:

- In 2008, Nigeria had 87 million cases of food-related illnesses, with 371,000 hospitalizations and 5,700 (CDC).

- In 2010, many people in Bekwarra LGA(county) Cross River State, had food poisoning due to consumption of pesticide containing moi-moi and beans(122 hospitalized with two deaths).

- 120 students of Government Secondary school, Doma, Gombe State, were hospitalised after beans meal preserved with pesticides.

- Nigerian FDA, destroyed Aflatoxin-contaminated food worth more than US\$200,000.

- The food is presented on the open market, lacking hygiene and standards control.

- There is pollution and contamination of water.

Some examples that have been shown during his presentation were:

- Large scale poisoning of water due to mining activities in Zamfara; Many children began to die and people thought it was malaria. But deaths were due to poisoning.

- Food Emergencies caused by Boko Haram Insurgencies, which made many people homeless.

- Sealed Counterfeit Food products from unregistered and illegal food companies.

There are food laws in Africa, but the challenge is the enforcement. They have tried to see the contamination profiles of some of the food and it was noticed heavy metal pollution. Dr. Orish's team go to the market and test food for contamination.

They have decided to look at the heavy metal levels of some canned and uncanned beverages and found a very frightening result: about 85.71% of the canned beverages had very high levels of heavy metals. The food also show very high levels of contamination.

They tried to find the exposure's routes and fate and behavior of electronic waste related mixtures of toxicants in the environment, including contamination of food chains. They noted that, for instance, the electronic dumps contaminate irrigation and the animals go to those dumps to eat – this is one of the ways the contamination reaches the population.

Some Nigerian food laws:

- Public health laws (1917) now known as Public Health Ordinance cap 165 of 1958.

- The Standards Organization of Nigeria decree no. 56 of 1971.

- The Food and Drug Act no 35 of 1974 (now Food and Drug Act Cap F32 Laws of the Federal Republic of Nigeria, 2004)

- The Animal Disease Control Decree No. 10 of 1988.

- The Marketing of Breast Milk Substitute Decree No. 41 of 1990 (now Marketing (Breast Milk) Act Cap M5 LFN 2004.

- The National Agency for Food and Drugs Administration and Control Decree No. 15 of 1993 (now NAFDAC Act Cap N1 Laws of the Federal Republic of Nigeria, 2004).

A few years ago, Dr.Orish's team surveyed the contamination level, observing both the paint factory workers (occupational exposed individuals), and students that were not occupationally exposed. Both groups were contaminated. It show the level of pollution in the communities.

Dr.Orish also showed a chart, with the comparison of the change in the relative proportion of breast cancer at-risk population in Nigeria and France from 1990 to 2020: Nigerian rates have increased while France's rates are stable. This is explained by food contamination in Nigeria.

The sources of unsafe drugs in SSA are: incorrect ingredients[diethylene glycol use instead of propylene glycol in paracetamol syrup]: toxic preparations, expired drugs that are re-labelled (issued without complete manufacturing information), and drugs

that are unregistered with the National Agency for Food and Drug Administration and Control (NAFDAC).

Current estimate suggests that 10% of prescription drugs sold worldwide are counterfeits, fake or contaminated, and in parts of Africa and Asia, the figures exceed 50% (Newton et al., 2001; Cockburn, 2002).

Some cases related by Dr. Orich regarding unsafe drugs that are the cause of death in Nigeria:

- In 1947, 14 children died after chloroquine phosphate injections.

- 1990, 109 children died after being administered fake paracetamol (Aluko, 1994).

- In 1995, the Nigerian supply of 88,000 Pasteur Merieux and SmithKline Beecham meningitis vaccines to Niger during an epidemic resulted in about 2,500 deaths after vaccination.

NAFDAC is responsible for registering drugs and sets condition for registration of any drug/food to ensure quality and safety. They have main labs and regional labs for this purpose. Unfortunately, they are not adequately equipped to cope with the volume of requests, particularly for analysis of imported drugs.

More than 120,000 people DIE annually in Africa as a result of fake anti-malarial drugs alone, either because the drugs were substandard or simply contained no active ingredients at all.

Big seizures of fake drugs only scratch the surface of the illegal trade.

Despite NAFDAC's reported successes, in 2004, 3 Nigerian hospitals reported cases of adverse reactions from the use of contaminated infusions produced by 4 Nigerian companies; infusions were heavily contaminated with microorganisms and 147 of the 149 brands of screened water for injection were found to be unsterile; in November 2008, 34 Nigerian children, aged 4-36months died more than 50 were hospitalized with severe kidney damage after taking the drug "My Pikin" ("my child" in local pidgin), a teething mixture containing paracetamol - outbreak was due to use of diethylene glycol (DEG) as a solvent for the paracetamol and DEG was present because of inadvertent or deliberate substitution of propylene glycol, a less toxic compound than DEG, widely used in the pharmaceutical industry.

Heavy metal hazards of Nigerian herbal remedies:

- The uses of herbal products are not regulated in Nigeria and in many low-income countries. The safety of these herbal medicines is poorly understood.

- The public health hazards from ingestion of herbal medicines should be identified and disclosed by in-depth risk assessment studies.

Challenge of Regulatory Systems in SSA:

- Food and drug regulatory systems are central to health systems.

- Regulatory systems ensure high quality, safe use of food and drugs.

- The World Health Organization (WHO) recognizes this fact and includes regulatory system functions as one of the six core building blocks of health systems: access to food and drug of assured quality, safety, and efficacy (WHO (2007).

- Although WHO has recognized their importance, to date, little attention has been focused on regulatory systems in sub Sahara Africa.

Technologies for Ensuring Drug Safety/Checking Farma Fraud:

- Radio Frequency Identification and Detection (RFID),

- Near Infrared Spectroscopy,

- Raman Spectroscopy,

- Fluorescence and Phosphorescence measurements,

- Nuclear Magnetic Resonance imaging,

- X-ray and radio frequency analysis,

- tamper resistant tape,

- fingerprints,

- holograms and colour-shifting inks and dyes etc.

Regarding security, Dr. Orish informs that Cloud technologies ensure that scalable and elastic information technology capabilities are provided as a service to multiple

customers using internet technologies. The users scratch out and send the code on the strip of the medicine to the number provided by the firm and the message goes to the cloud server where the code is verified. The server sends back an SMS on whether the medicine is authentic or counterfeit. This procedure helps protect consumers against ineffective drugs. This is a free service funded by Pharma companies involved.

Dr. Orich, he points out that the lack of attention to food and drug regulatory systems in low- and middle income countries is a significant gap that needs to be bridged given the reality of globalization.

Some of his recommendations are:

- Sound regulatory policies predicated on contemporary science will be useful tool in boosting predictive and preventive science.
- Preventive medicine is the hall mark of Public health.
- Toxicology (vital in both predictive and preventive science and by implication regulatory science) remain an under-represented discipline in SSA.
- Bioinformatics remain largely unknown. Application of various dry lab tools like NCTR ROR for prediction of liver toxicity (HILI & DILI) will be very useful in regulations in SSA.

Final Comments and Q&A Session

1) I would like to ask you if Nigeria's scientific technology is able to lead to satisfactory decision making.

There is interest, but the biggest challenge we face is lack of equipment. At the laboratory where I work, we depend on the private labs. There are technical limitations to implement the processes. Some agencies have the equipment, but lack the expertise, the ability and training. I would like to be able to build a bridge between the Academy and the regulatory agency.

Ciências regulatórias e tecnologias emergentes na África Subsaariana

Orish Ebere Orisakwe, Ph.D., Toxicologia Unit, Department of Experimental Farmacologia, Universidade de Port Harcourt, Nigéria.

O palestrante, Dr. Orish, iniciou sua apresentação buscando traçar um panorama geoeconômico da África subsaariana, apresentando as características da região. Apresentou um estudo de caso da ciência regulatória de alimentos e medicamentos na Nigéria, onde segundo o palestrante, consegue representar bem o funcionamento do setor na região da África subsaariana.

Afirmou que o setor de alimentos e drogas na região é muito carente de infraestrutura, tornando grande parte das atividades inseguras, tanto no processo de produção quanto na fiscalização. Os alimentos apresentam contaminantes biológicos, orgânicos e inorgânicos. O setor de medicamentos sofre com as falsificações e com condições inadequadas de preparo das drogas. Segundo o palestrante estes fatores apresentam-se como os grandes desafios para melhorias no setor.

Relatou que a economia da região vem passando por um crescimento rápido, com um aumento da população inclusa na classe média. No entanto, as condições precárias de infraestrutura, a pobreza da região, o aumento da importação de bens e mercadorias de países em desenvolvimento e a má gestão dos resíduos gerados impendem o desenvolvimento.

O palestrante seguiu traçando um perfil da Nigéria, onde 61,5% da população está na linha da pobreza. O país apresenta grandes contrastes, de um lado as grandes cidades apresentam paisagens bonitas e centros bem estruturados, por outro lado condições caóticas de trânsito, acúmulo de resíduos sólidos a céu aberto, sistema de esgoto precário e pessoas convivendo em meio a este cenário implicando em danos à saúde. Outro problema em algumas regiões do país é o manejo inadequado de produtos químicos e aditivos que oferecem risco à população. A cultura regional da população, onde a maioria desconsidera os riscos de contaminação e intoxicação, dificulta as medidas de segurança da saúde.

A apresentação seguiu com o palestrante observando que a definição de segurança alimentar consiste na realização do direito de todos ao acesso regular e permanente a alimentos de qualidade sem que comprometam a saúde do consumidor. No entanto,

os problemas anteriormente abordados aliados à falta de conhecimentos técnicos, laboratórios mal equipados, a má aplicação das legislações, dos limites normativos e a falta de compreensão de provedores públicos das diretrizes de segurança só agravam a situação.

Dr. Orish apresentou alguns fatos e números que ajudam a elucidar o desafio no país, conforme exemplos abaixo:

-Em 2008, a Nigéria tinha 87 milhões de casos de doenças relacionada a alimentos, com 371.000 internações.

-Em 2010, no sudeste da Nigéria muitas pessoas do estado de Cross River tiveram intoxicação alimentar devido ao consumo de pesticidas presentes em alimentos (122 hospitalizado com duas mortes).

-120 alunos de uma escola secundária no estado de Gombe, foram hospitalizados depois de comer uma refeição que continha feijão contaminados com pesticidas.

-A comida é exposta no mercado aberto, falta higiene e padrões de controle de poluição e de contaminação da água.

- Envenenamento da água em grande escala devido a atividades de mineração em Zamfara. Muitas crianças começaram a morrer e as mortes foram associadas à malária, mas na verdade, foram causadas por envenenamento.

- Situações de desabrigados e refugiados que consomem alimentos falsificados, não registrados e ilegais.

O palestrante continuou o seu discurso relatando os desafios das aplicações das leis de alimentos na África, ressaltando a sua preocupação com a questão de contaminação por metais pesados. Como exemplo, mencionou um estudo realizado por sua equipe que buscou avaliar os níveis de metais pesados em algumas bebidas enlatadas e não enlatadas e descobriu que cerca de 85,7% das bebidas enlatadas continham níveis elevados de metais pesados e também altos níveis de contaminação. A equipe de cientistas tentou traçar um perfil da rota, destino e comportamento da exposição a componentes tóxicos relacionados aos resíduos eletrônicos na cadeia alimentar. Eles observaram, por exemplo, a contaminação da água utilizada na irrigação de culturas através da proximidade de lençóis freáticos e corpos hídricos com lixões de resíduos eletrônicos e uso dos lixões para alimentação animal que posteriormente seriam abatidos e consumidos pela população.

Outro exemplo de resultados obtidos pela equipe de pesquisa do Dr. Orish foi apresentado. O palestrante relatou que há alguns anos atrás houve uma pesquisa com o objetivo de avaliar os níveis de contaminação na população. Os cientistas analisaram dois grupos distintos, um grupo de trabalhadores de uma fábrica de tinta que estavam ocupacionalmente expostos a componentes tóxicos e um grupo de estudantes não expostos ao trabalho. Ambos os grupos apresentaram estágios de contaminação, o que mostra os níveis de poluição nas cidades. Ele também mostrou um gráfico, com a comparação da mudança na proporção relativa da população de câncer de mama em risco na Nigéria e na França de 1990 a 2020. As taxas nigerianas aumentaram enquanto as taxas da França são estáveis. Dr. Orish relacionou isso a exposição da população nigeriana a alimentos contaminados.

Foram apresentadas algumas leis alimentares nigerianas, tais como: leis de saúde pública (1917) agora conhecidas como Portaria de Saúde Pública cap. 165 de 1958; A Organização Normalizada do Decreto da Nigéria n. 56 de 1971; A Lei de Alimentos e Medicamentos nº 35 de 1974 (agora Lei de Alimentos e Medicamentos, Cap. F32, leis da República Federal da Nigéria, 2004); O Decreto de Controle de Doença Animal nº 10 de 1988; O Código do Decreto nº 41 de 1990 sobre o Subsídio de Substituição do Leite Materno (agora Legislação de Marketing (Leite Mágico) Cap M5 LFN 2004); A Agência Nacional de Administração de Alimentos e Medicamentos e o Decreto de Controle n.º 15 de 1993 (agora NAFDAC Act Cap N1 Lees of the República Federal da Nigéria, 2004).

O palestrante ressaltou a sua preocupação com a comercialização de drogas não confiáveis. Citou que as principais fontes de drogas inseguras na África subsaariana são: ingredientes incorretos [uso de dietilenoglicol em vez de propileno glicol no xarope de paracetamol]; preparações tóxicas, medicamentos com validade expirada que são novamente rotulados (emitidos sem informações completas de fabricação) e medicamentos que não estão registrados na Agência Nacional de Administração e Controle de Alimentos e Medicamentos (ANACAM). As estimativas atuais sugerem que 10% dos medicamentos prescritos vendidos em todo o mundo são falsos ou contaminados, e em partes da África e da Ásia, os números excedem 50% (Newton et al., 2001; Cockburn, 2002). Como exemplo, foram apresentados alguns casos que causaram mortes devido a circulação de drogas irregulares na Nigéria. Em 1947, a morte de 14 crianças, após injeções de fosfato de cloroquina; a morte de 109 crianças em 1990, devido à administração de paracetamol falso (Aluko, 1994). Em 1995, houve 2.500 mortes após a utilização de 88.000 vacinas de meningite Pasteur Merieux e SmithKline Beecham para combate de uma epidemia no Níger.

A ANACAM é responsável pelo registro de medicamentos e alimentos na Nigéria estabelecendo condições que buscam garantir qualidade e segurança. Para isso o órgão conta com laboratórios regionais que, infelizmente, não estão adequadamente equipados para lidar com o volume de pedidos, particularmente com relação aos medicamentos importados. Mais de 120 mil pessoas morrem anualmente na África como resultado de fármacos falsos, seja por qualidade inferior das drogas ou simplesmente por não conter ingredientes ativos.

Apesar de relatos de sucesso da ANACAM, em 2004, três hospitais nigerianos relataram casos de reações adversas pelo uso de soro contaminado produzido por quatro empresas nigerianas. Os soros estavam fortemente contaminados com microorganismos e, 147 das 149 das bolsas utilizadas não estavam esterilizadas. Em novembro de 2008, trinta e quatro crianças nigerianas, com idade entre 4 a 36 meses, morreram e mais de 50 foram hospitalizadas com dano renal grave depois de tomar a droga "My Pikin" ("meu filho" em pidgin local), uma droga que continha paracetamol. O surto foi devido ao uso de dietilenoglicol (DEG) como solvente para o paracetamol e o DEG estava presente devido à substituição inadvertida ou deliberado do propilenoglicol, que é menos tóxico que o DEG.

O Dr. Orish explicou os perigos da contaminação por metais pesados na utilização de ervas medicinais pelos nigerianos, devido à falta de regulamentação. Ele enfatizou que também acontece em muitos outros países de baixa renda, uma vez que a segurança desses medicamentos à base de plantas é pouco conhecida. Além disso, os riscos para a saúde pública decorrentes da ingestão de ervas medicinais devem ser identificados e divulgados por estudos de avaliações de riscos específicos.

Novamente enfatizou os desafios dos Sistemas Regulatórios de alimentos e medicamentos na África subsaariana. Eles são fundamentais para os sistemas de saúde e garantem alta qualidade e uso seguro de alimentos e drogas. A Organização Mundial de Saúde (OMS) reconhece esse fato e inclui as funções do sistema regulatório como um dos seis principais elementos básicos dos sistemas de saúde. Embora a OMS tenha reconhecido a importância, até à data, pouca atenção foi focada em sistemas de regulamentação na África subsaariana. Algumas tecnologias são essenciais como ferramentas para os setores de vigilância, o palestrante cita: identificação e detecção de radiofrequências (RFID), espectroscopia de infravermelho, espectroscopia Raman, medições de fluorescência e fosforescência, ressonância magnética nuclear, análise de raios-X e radiofrequências, fita adesiva, impressões digitais, hologramas e tintas e corantes.

Em relação à segurança, Dr. Orish informou que as tecnologias em nuvem asseguram que os recursos tecnológicos estejam disponíveis prestando um serviço para diversos clientes que utilizam a tecnologia da internet. Os usuários raspam e enviam o código do medicamento para o número fornecido pela empresa e a mensagem vai para o servidor da nuvem onde o código é verificado, podendo assim através de uma mensagem de SMS saber se o medicamento é autêntico ou falsificado.

O Dr. Orish concluiu a apresentação observando que a falta de atenção aos sistemas de regulamentação de alimentos e medicamentos nos países de baixa e média renda é um desafio a ser superado. Segundo ele, esses problemas podem ser mitigados com políticas regulatórias sólidas, baseadas na ciência contemporânea, que serão uma ferramenta útil para impulsionar a ciência preditiva e preventiva. Ele também observa que a medicina preventiva é a marca registrada da saúde pública. A toxicologia, que é vital tanto na ciência preditiva como na ciência preventiva e, por implicação, ciência reguladora, continua sendo um setor subestimado na África subsaariana. Outro desafio é que a bioinformática ainda é um universo desconhecido e a aplicação de ferramentas que utilizem esses mecanismos seriam muito úteis para evolução da saúde pública na África.

Perguntas e Comentários da Plateia

1) Gostaria de lhe perguntar se a tecnologia científica da Nigéria pode levar a uma tomada de decisão satisfatória.

Existe interesse, mas o maior desafio que enfrentamos é a falta de equipamentos. No laboratório onde trabalho, dependemos dos laboratórios privados. Existem limitações técnicas para implementar os processos. Algumas agências possuem o equipamento, mas não possuem experiência, habilidade e treinamento. Gostaria de poder construir uma ponte entre a Academia e a agência reguladora.

Regulatory Science In Japan

Presented by Haruhiro Okuda, Ph.D, Deputy Director-General, National Institute of Health Sciences, (NIHS), Ministry of Health, Labour, and Welfare (MHLW), Japan

Dr. Okuda started the session by introducing regulatory science, its infrastructure and implementation in Japan, where the scientist believe that regulatory science combines the knowledge of academic science from various fields to make the best judgment for the society. Therefore, the scientists perceive it as an intellectual science, which provides the criteria for making regulatory decisions, forming the backbone of executing regulations.

He informed that, in Japan, regulatory science was advocated in 1987 from the former director of the National Institute of Health Sciences, Dr. Uchiyama. Two elements compromised of “Evaluation Science” which predict goodness and badness outcome from science and technology, and further “Proper Regulatory Science” which realize the coordination between human being and society.” This idea was developed within Japanese science and government policy. In 2011, regulatory science was one of the ideas included in one of Japan’s basic plans, the Basic Plan for Science and Technology, and regulatory science currently remains one of the basic ideas in policy implementation.

Dr. Okuda outlined that, during today’s lecture, he would focus on regulatory science regarding pharmaceuticals. It was mentioned that, in Japan, regulatory science is driven by 4 institutions,, each with its own role in promoting regulatory science. Those institutions are:

- The Ministry of Health, Labor, and Welfare, that decides and organizes basic policy;
- The Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA), in charge of performing drug reviews and safety. The “Science Board” is one of PMDA’s Regulatory Science initiatives and aims to compile the most recent information from academia. It then aims to utilize this information for society in the form of regulations. It consists of experts in their respective fields from academia, and always aims to incorporate the latest technology into regulations. The Science Board has completed its first and second terms. In each term, current hot topics in science and technology were discussed, and three and five reports were published in the first and second terms, respectively. These reports are available for download from the PMDA website. Major outcomes

such as the report on the tumorigenicity of IPS cells and on using non-clinical studies in the regulatory evaluation of oncology drugs, were used to provide guidance during drug reviews. Currently, the Science Board is in its third term and is discussing three topics: rare cancers, which are hard to treat due to the limited number of patients; bottlenecks of drug development, and the effect of AI on regulatory affairs. These results are scheduled for publishing in March of 2018.

-The National Institute of Health Sciences , responsible for developing official evaluation methods and tests, and

-Japan Agency for Medical Research and Development, AMED, providing grants to facilitate research and development. AMED was established in 2015. Before AMED, funding for medical research was provided independently by 4 ministries. To increase the integrity and efficiency of these 4 ministries, AMED concentrates the budget and provides a unified contact point for application procedures. Through establishment of AMED, promotion of regulatory science in research and development has increased.

Dr. Okuda mentioned that, regarding the promotion of regulatory science, it is important that many organizations have an organic collaboration. From this standpoint, organizations such as PMDA have established comprehensive partnership agreements for collaboration work-sharing and personnel exchange. Seven universities and national institutes currently collaborate to diligently promote regulatory science from the standpoint of establishing foundations and human/information resources.

By promoting seamless integration between AMED (which works to find seeds and promote research and development), and PMDA (which promotes a route to product development and approval), this partnership agreement aims to provide the foundations for continuous handling of drug development.

Dr. Okuda explained that, specifically, PMDA and AMED cooperate on 4 points: utilizing pharmaceutical affairs consultations on R&D strategy, support AMED to evaluate projects, mutual cooperation in order to improve clinical research infrastructures, and sharing information.

The speaker explained that the “Innovation” concept can be divided into two types. Innovation of medical products, mainly pursued by academia, research institutions, and industry. The second type is innovation of regulatory science, and it refers to the creation of new regulatory frameworks for earlier delivery of revolutionary products

to patients. This task is carried out by regulatory agencies, and crosses national boundaries. In addition, wet research to develop evaluation methods for innovative medical products also requires innovation in regulatory science. Dr. Okuda outlined that the promotion of innovation among regulators will become indispensable in the world, in the future.

Dr. Okuda described activities during development, review, and post-marketing, and each activity utilizes regulatory science. The first activity is the increase of “regulatory science consultations”. To assimilate innovation into regulatory affairs at an early stage, it is necessary to respond at the earliest stages of development, such as at the time of establishing a clinical trial protocol and regulatory science consultations are provided to respond to this need. From previous experiences, consultations are important not at the later stage, but at the early stages of development. Systematic consultations from the earliest stages of development helped lift PMDA into a world-class organization. The next activity is “Conditional Time-limited Authorization of Regenerative Medical Products”. This system was introduced in 2014, taking into account the unique characteristics of Regenerative Medical Products, and it allows patient access through conditional and time-limited authorization. Under this system, first, with regards to efficacy, a limited number of cases are used to obtain enough clinical data to predict efficacy. Second, with regards to safety, it is possible to evaluate acute phase side effects within a short timeframe. These two features are based on the principles of regulatory science.

Dr. Okuda provided an overview of the HeartSheet and explained that, in the fall of 2015, it was approved using the Conditional Time-limited Authorization of Regenerative Medical Products. According to the speaker, the HeartSheet is applied to serious heart failure due to ischemic heart disease. Following review, the product was granted a 5-year time-limited approval, under condition that the efficacy would be confirmed by 60 HeartSheet cases versus 120 existing treatment cases. Dr. Okuda mentioned that additional regenerative medical products will be sent to the market utilizing this system.

The next system that was described by the speaker was the SAKIGAKE designation system. This system allows for a number of innovative drugs meeting certain criteria to reach the market and patients at an earlier time. Features of SAKIGAKE are increased consultations and prior review to shorten review time after submission to 6 months, and designated products assigned to a partner who will perform the review and help with the review process. SAKIGAKE designations were performed in 2016

and 2017, and eleven and twelve products were designated each year. Japan’s SAKIGAKE designation is similar to the Breakthrough therapy designation in the US, and PRiority Medicines (PRIME) in Europe.

Dr. Okuda emphasized that, although there are some differences, all have the common objective of speeding innovative product delivery to the market, and regulatory science was used for implementation of these systems. It is expected that Japan, the US, and Europe will work together in the future on this point.

Regarding Regulatory Science consultations, Dr. Okuda explains that there are some relationships between them and SAKIGAKE designated products. In the first round of SAKIGAKE designations, two out of six drug products, one out of two medical devices, and all three regenerative medical products were supported by Regulatory Science consultation. In other words, Regulatory Science consultation helps find seeds and a direction for practical application earlier, while truly innovative products are further submitted under and receive the SAKIGAKE designation.

Dr. Okuda also discussed the complexity of Nanomedicines and this may bring difficulty to control the quality with existing ICH guidelines for low molecular weight synthetic medicines. The Division of Drugs in NIHS carried out research for evaluation of nanomedicines and developed suitable evaluation methods and standardization. The Division of Cell-based Therapeutic Products studied detection and removal of tumorigenic cells contained in iPS cell (induced pluripotent stem cells)-based regenerative medical products.

Residual tumorigenic cells/undifferentiated cells in regenerative medical products derived from iPS cells is one of the major concerns in manufacturing. In this research collaboration among three institutes, they developed tumorigenicity tests using severely immune-deficient mice, NOG mice, and cytotoxic viral vectors to remove undifferentiated cells in product. For iPS cells, they could detect 1 undifferentiated cell per one hundred thousand cells.

Classical non-clinical safety tests using whole animals have already completed, and major guidelines for animal (mainly rodents) tests have been established by the efforts of senior scientists in Biological Safety Research Center.

However, Dr. Okuda emphasized that improvement is strongly needed because of the questionable predictive performance in human safety; cost and time-consuming; and animal protection movement.

The speaker gave an overview of current examples of modernization of non-clinical safety evaluations carried out by NIHS. Some evaluations mentioned were: high prediction performance in human using human cells including iPS cells, transgenic animals, animal models of disease, omix technology, in-silico analysis, pharmacokinetics or toxicokinetics simulation; 3R (Reduction, replacement and refinement) development of animal alternatives; establishment of short-term carcinogenicity test, and refinement of rear-generation impact test; development of safety test ensuring chemical safety on high risk groups, such as young children and older adults; special substances, such as nano-materials, and specific pharmaceuticals such as highly engineered protein products, oligonucleotides, and DDS; and specific toxicity such as inhalation toxicity. Therefore, development of intelligent safety evaluation methods with high predictive performance in human safety is highly important.

Concerning future projects, Dr. Okuda informed that, presently, an important activity is the attempt to utilize Real World Evidence. They are attempting three major challenges: "CDISC-standardized data"; "MID-NET", Medical Information Database Network and "CIN", Clinical Innovation Network. Regarding CDISC – standardized data, in October 2016, PMDA began accepting electronic submission of clinical data (individual data) for new drug applications. By doing so, it will become possible to visualize data using software, and access to detailed individual case data will become easier, allowing for better understanding of submitted data. Furthermore, although only simple analysis will be possible at first, individual reviewers will be able to perform their own analysis, allowing for earlier determination of points for discussion in the review process.

In the future, using the accumulated new drug data combined with modelling and simulations methods, PMDA hopes to perform cross-product analysis. Based on the results of such analysis, PMDA is scheduled to release information that will help drug development, such as disease models and novel biomarkers.

Concerning Medical Information Database Network (MID-NET), Dr. Okuda explained that this project aims to utilize the information from ten regions covering twenty three hospitals in Japan, with a total of four million patients, by combining this data into a standardized database with other relevant data, as a drug safety database. Full-scale service will begin in 2018, and MID-NET is currently in testing phase. The speaker stressed that even under such conditions, MID-NET was able to detect a safety hazard regarding codeine for use with children based on quantitative analysis using regulatory science, and this information was released as a Safety Warning. MID-NET

is expected to further contribute to post-market safety in the future. An example of a trial analysis, utilizing a database in MID-NET. Denosumab was approved in Japan 4 years ago. Just after launching, Spontaneous ADRs of Hypocalcemia were reported. There were 32 serious and two death cases. Based on the spontaneous ADR reports, PMDA asked the Marketing Authorization Holder to change the warning and precautions of labeling, and send a Dear Healthcare professionals letter. PMDA utilized three hospitals' data in MID-NET as a trial analysis in order to compare the risk of Hypocalcemia of Denosumab with that of Zoledronic acid. The result shows higher risk of hypocalcemia for Denosumab and matches other information. So MID-NET was useful for quantitative assessment.

Dr. Okuda presented the perspective that, in the future, PMDA can conduct quantitative risk assessment compared with control, and then decide regulatory actions. The Clinical Innovation Network, CIN, will be used to collect real world evidence to develop pre- and post-marketing safety measures. By utilizing registered patient's information, compared to traditional registries, it is hoped that registries in CIN can be used for new drug development and post-marketing surveillance. In order to combine such initiatives, a regulatory science center is scheduled to be established within PMDA in 2018. By doing so, the infrastructure for a consistent regulatory response will be established from the perspective of regulatory science.

Dr. Okuda stated that the introduction of regulatory science into regulatory systems and for external engagement will be further strengthened in the coming years. He hopes that, in Japan, they can act accordingly to meet the needs of this trend, and hope to engage in information sharing with foreign countries.

Ciência regulatória no Japão

Haruhiro Okuda, Ph.D., Vice-Director Geral, Instituto Nacional de Ciências da Saúde (NIHS), Ministério da Saúde, Trabalho e Bem-Estar (MHLW), Japão.

O palestrante, Dr. Okuda, iniciou a apresentação introduzindo um contexto geral dos mecanismos de funcionamento atuais da ciência regulatória no Japão, onde os setores envolvidos se baseiam em uma ciência regulatória aliada ao conhecimento da ciência acadêmica, em vários campos, buscando fazer o melhor para a sociedade. Portanto, a ciência regulatória no Japão é encarada como uma ciência intelectual que fornece os critérios para tomada de decisões regulatórias, formando a espinha dorsal dos regulamentos de execução.

Ele informou que, no Japão, a ciência regulatória teve o seu começo em 1987, quando o ex-diretor do Instituto Nacional de Ciências da Saúde, Dr. Uchiyama definiu os termos que fundamentaram o setor. Dois elementos são definidos como base para a “Ciência de Avaliação”: buscar prever os benefícios e malefícios do resultado de bens científicos e da tecnologia e a “Ciência Reguladora Adequada” que realiza a coordenação da interação dos produtos com a sociedade. Essa ideia foi desenvolvida dentro da ciência japonesa e política governamental. Em 2011, a ciência reguladora foi uma das ideias incluídas em um dos planos básicos de gestão no Japão, o “Plano Básico para Ciência e Tecnologia”, e a ciência reguladora atualmente continua sendo uma das estratégias básicas na implantação de políticas públicas.

Dr. Okuda enfatizou que na palestra apresentada, ele se concentraria na ciência regulatória em relação aos produtos farmacêuticos. Foi mencionado que, no Japão, a ciência reguladora é conduzida por 4 instituições, cada uma com seu próprio papel. Essas instituições são:

- Ministério da Saúde, Trabalho e Bem-Estar, que decide e organiza a política básica;
- A Agência de Produtos Farmacêuticos e Médicos (PMDA), encarregada de realizar revisões na segurança de medicamentos. A PMDA conta com o “Conselho de Ciência”, uma das iniciativas da ciência regulatória que pretende compilar as informações mais recentes da academia para, em seguida, utilizar essas informações para a sociedade sob a forma de regulamentos. O conselho é composto por especialistas em seus respectivos campos acadêmicos, e busca incorporar a mais recente tecnologia em regulamentos. Os relatórios produzidos pelo conselho estão disponíveis para

download no site da PMDA. Os resultados mais relevantes, como por exemplo, o relatório sobre a tumorigenicidade em células-tronco pluripotentes induzidas (IPS) e o uso de estudos não clínicos na avaliação regulatória de medicamentos oncológicos, foram utilizados para fornecer orientação durante as revisões de medicamentos. Atualmente, o Conselho de Ciência está em seu terceiro mandato e está discutindo três tópicos: cânceres raros, que são difíceis de tratar devido ao número limitado de pacientes; o gargalo no desenvolvimento de drogas e o efeito da indústria farmacêutica sobre assuntos regulatórios. Estes resultados estão agendados para publicação em março de 2018.

- O Instituto Nacional de Ciências da Saúde, responsável pelo desenvolvimento de métodos e testes de avaliação oficiais.

- Agência Japonesa de Pesquisa e Desenvolvimento Médico (AMED), estabelecida em 2015, que fornece subsídios para facilitar a pesquisa e desenvolvimento. Anteriormente, o financiamento para pesquisa médica era fornecido de forma independente por quatro ministérios. Objetivando aumentar a integridade e a eficiência desses ministérios, a AMED passou a concentrar o orçamento e centralizar a aplicação dos procedimentos. Através do estabelecimento da AMED, houve um aumento a promoção em pesquisa e desenvolvimento na ciência reguladora.

O palestrante seguiu a apresentação informando que é essencial que muitas organizações tenham uma colaboração orgânica. A partir desse ponto de vista, organizações como a PMDA estabeleceram acordos abrangentes de parceria para colaboração, compartilhamento de trabalho e intercâmbio de equipes. Sete universidades e institutos nacionais atualmente trabalham de forma colaborativa para promover a ciência regulatória, tendo em vista estabelecerem uma base de recursos humanos e de informações.

Como exemplo, citou a integração entre a AMED (que trabalha para promover pesquisa e desenvolvimento) e a PMDA (que promove uma rota para o desenvolvimento e aprovação de produtos). A parceria visa fornecer as bases para o crescimento contínuo do desenvolvimento de medicamentos. Dr. Okuda explicou que, especificamente as duas agências cooperam em quatro pontos: utilizando consultas em assuntos farmacêuticos como estratégia de pesquisa e desenvolvimento, apoio a AMED para avaliar projetos, cooperação mútua para melhorar infraestruturas de pesquisa clínica e compartilhamento de informações.

A apresentação seguiu explanando sobre o conceito de "Inovação" no setor farmacêutico e Dr. Okuda explicou que esse pode ser dividido em dois tipos: a inovação de produtos médicos, principalmente realizada pela academia, instituições de pesquisa e indústria e a inovação da ciência regulatória referente à criação de novos quadros regulatórios que buscam a liberação segura de novos medicamentos, realizada por agências reguladoras que atravessam as fronteiras nacionais. Dr. Okuda concluiu que, a inovação no setor de medicamentos também requer inovação na ciência regulatória, sendo um fator indispensável no cenário futuro.

Explicou que todas as atividades no processo de desenvolvimento de drogas, desde a criação, revisão, produção e o pós-mercado devem estar atentas à ciência regulatória, buscando assimilar as inovações no assunto em uma fase precoce e estabelecer um protocolo de ensaio clínico que respondam essa necessidade. Em resumo, ele concluiu que as consultas são importantes nos estágios iniciais de desenvolvimento.

Os estudos sistemáticos desde os primeiros estágios de desenvolvimento ajudaram na evolução da PMDA para uma organização de classe mundial. Com relação aos produtos da medicina regenerativa, foi introduzida em 2014, considerando as características peculiares dessa área, uma autorização condicional por tempo limitado, permitindo o acesso restrito para pacientes. Este caso em particular, considera com relação à eficiência, um número limitado de casos para obter dados clínicos e, no que diz respeito à segurança é possível avaliar os efeitos colaterais na fase aguda dentro de um curto período de tempo. Essas duas características são baseadas nos princípios da ciência regulatória.

Dr. Okuda citou como exemplo um dos tratamentos aprovados, o "HeartSheet", que utiliza células-tronco do músculo esquelético, retiradas da coxa de pacientes e cultivadas em laboratório, no tratamento de insuficiências cardíacas graves devido a doença cardíaca isquêmica. O ministério da saúde do Japão concedeu aprovação condicional por tempo limitado para o uso clínico do tratamento, após comprovação da eficácia confirmada em 60 de 120 casos analisados. Dr. Okuda mencionou que produtos médicos regenerativos adicionais serão enviados para o mercado utilizando este sistema.

Em seguida, o palestrante descreveu outro sistema, o "Sistema de Designação SAKIGAKE", que foi projetado para acelerar a provisão de medicamentos terapêuticos globais de ponta para pacientes japoneses. Novos medicamentos têm que satisfazer 4 condições designadas pelo sistema, sendo elas: (1) possuírem um mecanismo de

ação inovador, (2) visar doenças graves e com risco de vida, (3) demonstração de eficácia proeminente e (4) o tratamento ser desenvolvido e receber aprovação no Japão antes de outros países. O sistema também tem como objetivo encorajar os candidatos a criarem sistemas de produção, de acordo com o cronograma de revisão de aprovação e colocá-los em prática de forma mais rápida, facilitando a disposição de aprovação posterior em ambientes médicos. A designação SAKIGAKE do Japão é similar à designação da terapia Breakthrough nos EUA e a Priority Medicines (PRIME) na Europa.

Dr. Okuda enfatizou que, embora existam outros sistemas, todos têm o objetivo comum de acelerar a entrega de produtos inovadores no mercado e a ciência regulatória foi usada para direcionar a implementação desses sistemas. Espera-se que o Japão, os EUA e a Europa trabalhem juntos no futuro para o desenvolvimento do setor.

Outro assunto abordado na palestra foi o avanço da nanomedicina e os desafios que virão devido à complexidade dessa ciência. O palestrante enfatizou que a nanomedicina poderá revolucionar positivamente a medicina. Mas, para isso, será necessário identificar, avaliar e tentar solucionar os riscos inerentes a esses processos para que não afete negativamente as pessoas. Portanto, à medida que os cientistas e pesquisadores vão adquirindo mais conhecimento sobre o assunto ficarão mais aptos a explicar os mecanismos das doenças, a diagnosticá-las precocemente, a preveni-las e a combatê-las para que futuramente os resultados observados sirvam de base para novas pesquisas.

A ciência da nanomedicina enfrenta grandes desafios, dentre eles Dr. Okuda cita que, a presença de células tumorigênicas residuais e/ou células indiferenciadas, são uma das principais preocupações no processo de fabricação de produtos médicos regenerativos derivados de células IPS. Sobre o assunto o palestrante destaca um estudo colaborativo entre três institutos, que buscaram desenvolver testes de tumorigenicidade usando camundongos e vetores virais citotóxicos para remover células indiferenciadas no produto. Para células IPS, eles poderiam detectar uma célula indiferenciada por cem mil células.

Quanto ao futuro do setor de saúde e da ciência regulatória, Dr. Okuda ressaltou, que nos últimos anos, a utilização das chamadas "evidências do mundo real" (RWE) tem estado em alta entre as empresas e profissionais envolvidos na produção e incorporação de tecnologias da saúde. O embasamento em evidências de mundo real atribui uma maior importância relativa aos estudos de efetividade, utilizando as

conclusões provenientes desses estudos para melhor compreender as evidências dos estudos de eficácia. Ou seja, não basta que uma tecnologia da saúde tenha bom desempenho em condições ideais. Deve haver demonstração de benefício nas condições em que a tecnologia será aplicada. A RWE também se refere à construção de volumosas bases de dados a partir da coleta de informações prospectiva no contexto em que os tratamentos são utilizados. Como exemplo do trabalho com dados RWE, Dr. Okuda citou: CDISC Foundational Standards, a Rede de Banco de Dados de Informações Médicas (MID-NET) e a Rede de Inovação Clínica (CIN). Em relação aos dados padronizados pelo CDISC, em outubro de 2016, a PMDA começou a aceitar a submissão eletrônica de dados clínicos (dados individuais) para novas aplicações de medicamentos. Ao fazê-lo, é possível visualizar dados usando o software e o acesso a dados de casos individuais detalhados será mais fácil, permitindo uma melhor compreensão e análises mais aprofundadas no processo de revisão dos casos. No futuro, usando uma base sólida de dados de medicamentos e combinando métodos de modelagem e simulações, a PMDA espera realizar análises cruzadas de produtos. Com base nos resultados dessas análises, a PMDA poderá divulgar informações que ajudarão no desenvolvimento de medicamentos.

No que diz respeito à rede de banco de dados de informações médicas (MID-NET), o Dr. Okuda explicou que este projeto pretende utilizar a informação de dez regiões abrangendo vinte e três hospitais no Japão, com um total de quatro milhões de pacientes, combinando esses dados de maneira padronizada com outros dados relevantes, como um banco de dados de segurança de drogas. O serviço funcionando em escala completa começará em 2018 e a MID-NET está atualmente em fase de teste. O palestrante enfatizou que, mesmo sob tais condições, a MID-NET pôde detectar um risco de segurança em relação à codeína para uso infantil com base em análises quantitativas usando a ciência regulatória, e essa informação foi divulgada como aviso de segurança. Espera-se que o MID-NET contribua ainda mais para a segurança pós-mercado no futuro.

A Rede de Inovação Clínica (CIN), segundo relatado pelo Dr. Okuda, será usada para coletar evidências do mundo real (RWE) para desenvolver medidas de segurança pré e pós-comercialização. Ao utilizar a informação do paciente registrado, em comparação com os registros tradicionais, espera-se que os registros no CIN possam ser usados para desenvolvimento de novos medicamentos e vigilância pós-comercialização. A fim de combinar tais iniciativas, um centro de ciência regulatória está programado para ser estabelecido na PMDA em 2018. Ao fazê-lo, a infraestrutura para uma resposta regulatória consistente será estabelecida a partir da perspectiva da ciência regulatória.

Finalizando apresentação, Dr. Okuda relatou acreditar em uma perspectiva de que, no futuro, a PMDA possa realizar avaliações de risco quantitativas em comparação com o controle e depois decidir ações reguladoras. Ele afirmou que a introdução da ciência regulatória em sistemas regulatórios será reforçada nos próximos anos. O palestrante encerrou dizendo que espera que no Japão eles possam agir de acordo com essa tendência, atuando de maneira ativa no compartilhamento de informações com outros países.

Session 2

Drug and food safety

Leveraging a wealth data and new technologies to align regulatory agencies and the pharmaceutical industry toward reducing toxicity associated drug development costs, timelines and attrition: 1) reducing 2 yr rodent carcinogenicity testing, and 2) deploying novel models to improve liver safety prediction

Frank Sistare, Ph.D., Scientific Associate Vice President, Safety Assessment and Laboratory Animal Resources, Merck and Co., Inc., USA

Dr. Sistare's presentation concerned the alignment among regulatory agencies and industry toward reducing toxicity associated with drug development costs, timelines and attrition. The speaker described a research concerning two points: improving 2-year rodent carcinogenicity testing and deploying novel approaches to improve liver safety.

He summarized the research informing that the 2-year rodent carcinogenicity study, involving the use of both rats and mice is the longest, largest, and most costly animal toxicology study conducted in pharmaceutical development. According to Dr. Sistare, recently, PhRMA industry members have leveraged decades of internal experience to define a revised testing strategy that allows earlier recognition of drug candidates devoid of human carcinogenic risk, eliminating the value of conducting a 2-year rat study. International negotiations with regulatory agencies were launched, along with a prospective confirmatory testing period to evaluate rat carcinogenicity studies conducted between 2013 and 2018, before adopting the approach, which is anticipated to eliminate 40 to 50% of such studies. Dr. Sistare stated that opportunity exists to align on leveraging genomics to pragmatically inform, optimize, and accelerate this evolution.

Dr. Sistare also noted that drug-induced liver injury is one of the most poorly predicted human risks based on the results of conventional animal toxicology studies. As a result, such poor safety protection has historically resulted in late stage drug attrition or market withdrawals with the most devastating effects on human safety, drug development costs and delays. Recently, improved *in vitro* translational liver models and novel endpoints have been introduced, and are showing tremendous promise toward improving early de-risking for human liver safety, but widespread alignment and adoption toward consistent implementation will require similar data sharing, collaboration and leadership.

Dr. Sistare mentioned that ongoing ICH S1 carcinogenicity testing guidance negotiations focus on a new approach, assimilating data that addresses drug carcinogenicity risk without need for a 2 years rat study. Data is assimilated by summarizing carco risk evidence of the target and drug in Carcinogenicity Assessment Documents (CADs). This CAD “waiver” approach sets the stage for a future that will encourage sponsors to leverage carcinogenomics, epigenetics, systems biology, stem/progenitor cell models, genetically engineered models, humanized animal models to identify, explain, and/or predict human relevant and irrelevant tumorigenic mechanisms.

Dr. Sistare reinforced that this is the opportunity to foster evolution and adoption of these new approaches.

He presented the results of 190 pharmaceutical compounds and 76 IARC human carcinogenic chemicals (266). There were no histologic risk factors for neoplasia in a 6-month rat study, no genetic toxicology, and no hormonal perturbation signals. The results of these analyses launched discussions to modify current ICH carcinogenicity testing guidelines, while maintaining patient safety, accelerating patient access, and projecting elimination of approximately 40% of 2-yr rat carco studies. (ICH S1 EWG was formed, and published a Regulatory Notice Document on August 2013, launching a prospective evaluation of a Carcinogenicity Assessment Document – CAD - waiver option decision process). The regulatory notice document calls for a prospective verification for sponsors to assign a CAD category based on WOE for 50 (20 Cat 3) candidates. In category 1, highly likely to be tumorigenic in humans, label as such, a 2-year rat or 2-year mouse or transgenic mouse study would not add value. In category 2, tumorigenic potential for humans is uncertain and rodent carco studies likely to add value to human risk assessment. In category 3, highly likely tumorigenic to rats but not humans from prior known mechanisms irrelevant to humans, a 2-yr rat study would not add value and mouse study will suffice. In category 3b, high likely not to be tumorigenic to both rats and humans, a 2-yr rat study would not add value and mouse study will suffice.

Dr. Sistare mentioned that there is information from additional studies, such as data from special stains, new biomarkers, emerging technologies, and alternative test systems that can be submitted with scientific rationale to help explain or predict and /or human carcinogenic pathways and mechanisms.

The speaker described critical questions for leveraging genomics and other novel endpoints for future CAD regulatory waivers. One of them is if we can agree to establish certain biomarkers and their performance characteristics that could confirm

human irrelevant mechanisms of drug-induced carcinogenicity predicted in the rat from chronic tox study findings that can be used to support CAD 3a waiver requests. The second critical question is if we can establish certain biomarkers and their performance characteristics that can estimate risk for human relevant mechanisms of drug-induced carcinogenicity in the rat, such that demonstrating the absence of these mechanisms would enhance support for a CAD 3a and 3b waiver request. The third question is related to which other endpoints should be prioritized for supporting both such human irrelevant and human relevant judgments. And, finally, if we can detect off-target unintended epigenetic actions using either genomics or other endpoints, and how can we leverage growing knowledge of cancer driver genes.

Dr. Sistare explained that there are some human tumor sequencing data and hereditary germ line cancers revelations. Approximately 200 driver genes conferring selective growth advantages regulate 3 core processes, which are cell survival (e.g., ras pathway, P53, PI3K); genome maintenance (DNA damage repair pathways) and cell fate (e.g., NOTCH, APC).

The speaker mentioned conclusions regarding the first part of the presentation: AhR Non-Genotoxic Rat Liver Carcinogens demonstrate a time-sustained and dose-threshold dependent gene expression signature that must be considered to accurately predict tumorigenic potential for this mechanism. Estrogen R mediated Non-Genotoxic Carcinogenicity potential also appears to be identifiable using rat liver genomics. Human irrelevant mechanisms involving PPARα and CAR for rat liver (and other tumor sites) carcinogenicity can be identified using genomics, but thresholds, gene signature details, and further performance qualification efforts may be needed. Genotoxic Rat Liver Carcinogens appear to test positive for a P53/DNA Repair signature w reasonable test sensitivity (6/8 = 75%) and specificity (100%) at or slightly above doses that are tumorigenic in 2 yr rat studies. Promising results, needing further qualification. Genotoxic “Other-site” Rat Carcinogens test negative in liver for P53/DNA Repair, (correctly matching the 2 yr study outcome (n=7)). OVERALL, MRK CGX Test Sensitivity (18/28) = 64%; Specificity (45/47) = 96%

Dr. Sistare endorsed that there is opportunity for “leveraging genomics in a pragmatic manner to inform dose-dependency of both human relevant and human irrelevant mechanisms of rat carcinogenicity, and support the CAD-based waiver approach being considered by the ICH S1 EWG . Qualification & alignment will be needed”.

Aproveitamento de grande quantidade de dados e novas tecnologias para as agências reguladoras e a indústria farmacêutica na redução de custos e tempo de desenvolvimento de drogas associados à toxicidade, 1) reduzir 2 anos o teste de carcinogenicidade de roedores e 2) implantação de novos modelos para melhorar a previsão de segurança do fígado

Frank D.Sistare, Ph.D - Scientific Associate Vice President, Safety Assessment and Laboratory Animal Resources, Merck & Co., Inc.

A apresentação do Dr. Sistare foi referiu-se ao alinhamento entre as agências reguladoras e a indústria para reduzir a toxicidade associada aos custos de desenvolvimento de medicamentos e cronogramas. O palestrante descreveu uma pesquisa sobre dois pontos: a melhora do teste de carcinogenicidade de roedores de 2 anos e a implantação de novas abordagens para melhorar a segurança do fígado.

Ele resumiu que a pesquisa de carcinogenicidade de roedores de 2 anos, envolvendo o uso de ratos e camundongos, é o estudo de toxicologia animal mais longo, maior e mais caro realizado no desenvolvimento farmacêutico. De acordo com o Dr. Sistare, recentemente, os membros da indústria PhRMA alavancaram décadas de experiência interna para definir uma estratégia revisada de teste que permite o reconhecimento prévio de candidatos a drogas sem risco carcinogênico humano, eliminando o valor de realizar um estudo em ratos de 2 anos. Foram iniciadas negociações internacionais com agências reguladoras, juntamente com um período de teste prospectivo de confirmação para avaliar os estudos de carcinogenicidade de ratos, realizados entre 2013 e 2018, antes de adotar a abordagem, que prevê eliminar de 40 a 50% desses estudos. O Dr. Sistare afirmou que existe a oportunidade de se alinhar na alavancagem da genômica para informar, otimizar e acelerar pragmaticamente essa evolução.

O Dr. Sistare também observou que a lesão hepática induzida por medicamentos é um dos riscos humanos menos previsíveis, baseado nos resultados dos estudos convencionais de toxicologia animal. Como um resultado, essa proteção de segurança precária, historicamente, resultou em desgaste de medicamentos em fase tardia ou retiradas de mercado com os efeitos mais devastadores na segurança humana, custos de desenvolvimento de medicamentos e atrasos.

Recentemente, foram introduzidos modelos aprimorados de tradução de fígado *in vitro* e novos parâmetros, que estão demonstrando uma promessa de melhorar o risco precoce de segurança do fígado humano, mas o alinhamento generalizado e a adoção para uma implementação consistente exigirão compartilhamento, colaboração e liderança de dados semelhantes.

O Dr. Sistare mencionou que as negociações de orientação de testes de carcinogenicidade ICH S1 em curso se concentram em uma nova abordagem, assimilando dados que abordam o risco de carcinogenicidade de medicamentos sem necessidade de um estudo em ratos de 2 anos. Os dados são assimilados ao resumir a evidência de risco do alvo de cargo e do medicamento em Documentos de Avaliação de Carcinogenicidade (CADs). Esta abordagem de "renúncia" de CAD prepara o cenário para um futuro que incentivará os patrocinadores a alavancar a carcinogenômica, epigenética, biologia de sistemas, modelos de células-tronco / progenitor, modelos de modificações genéticas, modelos de animais humanizados para identificar, explicar e / ou prever os mecanismos tumorigênicos relevantes e irrelevantes a humanos. O Dr. Sistare reforçou que esta é a oportunidade de promover a evolução e a adoção dessas novas abordagens.

O palestrante apresentou os resultados de 190 compostos farmacêuticos e 76 produtos químicos carcinogênicos humanos IARC (total de 266). Não houve fatores histológicos de risco para neoplasia em um estudo de ratos de 6 meses, sem toxicologia genética e sem sinais de perturbação hormonal.

Os resultados dessas análises iniciaram discussões para modificar as diretrizes atuais de teste de carcinogenicidade do ICH, mantendo a segurança do paciente, acelerando o acesso do paciente e projetando a eliminação de aproximadamente 40% dos estudos de cargo de ratos de 2 anos (ICH S1 EWG foi formado e publicou um Documento de Aviso Regulatório em agosto de 2013, lançando uma avaliação prospectiva de um CAD - processo de decisão de opção de renúncia).

O documento de aviso regulamentar exige uma verificação prospectiva para os patrocinadores atribuir uma categoria de CAD baseada em WOE para 50 candidatos (20 Cat 3). Na categoria 1, é altamente provável que seja tumorigênico em humanos, como tal, um rato de 2 anos ou um camundongo de 2 anos, ou estudo de camundongo transgênico não aumentaria o valor. Na categoria 2, o potencial tumorigênico para humanos é incerto e estudos de cargo de roedores provavelmente agregam valor à avaliação de risco humano. Na categoria 3, altamente provável tumorigênico para ratos, mas não para seres humanos de mecanismos anteriormente conhecidos

como irrelevantes para humanos. Na categoria 3b, altamente provável que não seja tumorigênico tanto para ratos como para humanos, um estudo de ratos de 2 anos não adicionaria valor e o estudo em camundongos será suficiente.

O Dr. Sistare mencionou que há informações de estudos adicionais, tais como dados de manchas especiais, novos biomarcadores, tecnologias emergentes e sistemas de teste alternativos que podem ser submetidos com racionalidade científica para ajudar a explicar ou prever caminhos e mecanismos carcinogênicos humanos.

O palestrante descreveu questões críticas para alavancar a genômica e outros parâmetros para futuras dispensas regulatórias de CAD. Um deles é se pudermos concordar em estabelecer certos biomarcadores e suas características de desempenho que poderiam confirmar mecanismos irrelevantes em humanos de carcinogenicidade induzida por medicamentos, previstos em rato a partir de achados crônicos do estudo toxicológico, que podem ser usados para apoiar os pedidos de isenção do CAD 3a. A segunda questão crítica é se podemos estabelecer certos biomarcadores e suas características de desempenho que podem estimar o risco para mecanismos relevantes humanos de carcinogenicidade induzida por medicamentos no rato, de modo que demonstrar a ausência desses mecanismos aumentaria o suporte para uma solicitação de isenção CAD 3a e 3b. A terceira questão está relacionada com a qual outros parâmetros devem ser priorizados para apoiar ambos os julgamentos relevantes e irrelevantes humanos. E, finalmente, se pudermos detectar ações epigenéticas não desejadas por alvo, usando genômica ou outros parâmetros, e como podemos aproveitar o conhecimento crescente de genes de câncer.

O Dr. Sistare explicou que existem alguns dados de seqüenciamento de tumores humanos e revelações hereditárias de câncer de linha germinal. Aproximadamente, 200 genes condutores que conferem vantagens de crescimento seletivo regulam 3 processos principais, que são sobrevivência celular (por exemplo, via ras, P53, PI3K); manutenção do genoma (vias de reparo de danos de DNA) e o destino das células (por exemplo, NOTCH, APC).

O palestrante concluiu a primeira parte da apresentação, mencionando: os carcinógenos de fígado de rato não genotóxico AhR demonstram uma assinatura de expressão do gene dependente do tempo e dose-limiar que deve ser considerada para prever com precisão o potencial tumorigênico para este mecanismo. O potencial de carcinogenicidade não genotóxico mediado pelo estrogênio R também parece ser identificável usando genômica de fígado de rato. Mecanismos humanos irrelevantes

envolvendo PPARα e CAR para fígado de rato (e outros sítios tumorais) podem ser identificados usando a genômica, mas ainda podem ser necessários: limitações, detalhes de assinatura de genes e outros esforços de qualificação de desempenho.

Os carcinógenos de fígado de rato genotóxico parecem testar positivo para uma assinatura de reparo w P53/DNA, sensibilidade razoável de teste (6/8 = 75%) e especificidade (100%) em doses ligeiramente acima de doses que são tumorigênicas em estudos de ratos de 2 anos. Resultados promissores, que necessitam de maior qualificação. Os carcinógenos genotóxicos de rato de "Outro Site" testaram negativos para o reparo de P53 /DNA (concordando com o resultado do estudo de 2 anos (n = 7)). Sensibilidade de teste TOTAL, MRK CGX (18/28) = 64%; Especificidade (45/47) = 96%.

O Dr. Sistare ressaltou que há oportunidade de "alavancar a genômica de forma pragmática para informar a dependência da dose de ambos os mecanismos relevantes e irrelevantes humanos de carcinogenicidade de ratos, e apoiar a abordagem de isenção baseada em CAD que está sendo considerada pelo ICH S1 EWG. Qualificação e alinhamento serão necessários."

Integrating advanced *in vitro* liver models with other new technologies to reduce risks of drug induced liver injury (dili) in pharmaceutical development deploying novel models to improve liver safety prediction

Frank Sistare, Ph.D., Scientific Associate Vice President, Safety Assessment and Laboratory Animal Resources, Merck and Co., Inc., USA

Dr. Sistare outlined the opportunities to shape the future of pharmaceutical carcinogenicity testing. According to him, poor animal predictivity, late stage failures and market withdrawals due to human liver safety drive an important societal need for improved liver safety protection strategies. He also noted that now there is an opportunity for leveraging improved 3D liver safety prediction models together with animal molecular tissue biomarkers and new translational liver safety biomarkers.

As exemplar data, he mentioned establishing and evaluating quality control metrics and performance criteria for new *in vitro* liver models. Also, integrating new model systems with novel molecular end points, such as genomics/metabolomics, labeled probes, translational biomarkers, and humanized animal models. Internal qualification efforts to enable integration into earlier and better decisions, reduce costs, prevent wasted resources, and accelerate candidate selection success.

Dr. Sistare presented a business case, where new *in vitro* systems and tissue molecular biomarkers are anticipated to exceed predictivity of the animal model, reduce timelines, reduce the numbers of animals needed to form better decisions. Results showed toxicity/safety is a major reason for drug attrition in clinical development; 30 – 40% seen on average across the industry due to animal tox study findings and approximately 5 - 10% due to later clinical safety findings. Most common organ toxicities (animal and human) leading to discontinuation of clinical candidates are liver, cardiovascular, kidney, CNS, Hypersensitivity (Imm/Derm) and gastrointestinal.

The speaker pointed out that Drug Induced Liver Injury (DILI) is a major cause of clinical failures and carries a significant human safety and cost, and scientists may need an assortment of tools to address multiple major mechanisms of Drug Induced Liver Injury. Emerging human *in vitro* systems are a promise of improving the current state and they must be capable of making meaningful dose predictions and not falsely implicate good drugs.

Engineering complexity is increasing, and there are various resources/tools that may be used in the future to address and improve the major mechanisms and condition of DILI (for example: self-aggregating micro tissues; micro patterned co-culture System; 3D-printed tissue; micro physiologic flow systems). Emerging human *in vitro* systems of increasing complexity with promise of improving the current state must be capable of making meaningful dose predictions and not falsely implicate good drugs. Researches are on course for novel translational biomarkers of drug-induced liver injury (DILI), better animal models, more insightful molecular tissue biomarkers, and new *in vitro* models strengthen each other and are helping the scientists to bring drugs safely and more efficiently from preclinical into clinical testing.

Dr. Sistare mentioned the use of HepatoPac™ Liver Platform. The platform refers to primary hepatocytes grown in micro-patterned islands supported by mouse fibroblasts with publications demonstrating favorable performance characteristics. It is an *in vitro* liver model designed for both short and long-term experimentation during pre-clinical drug discovery. Dr. Sistare stated that, with more information from each animal study and clinical trial, better decisions will be made in the future. The speaker mentioned a remarkable correlation between rat HepatoPac® (Y-axis) vs. Rat Liver (X-axis) transcriptional induction scores for AhR, CAR, PXR, and PPARα.

Dr. Sistare described biochemical mitotox, saying that cells treated with TAK-165 show decreases in urea that precede cytotoxicity changes (AST/LDH/GLDH↑). Urea synthesis occurs in the mitochondria of hepatocytes; Decreases in urea levels in absence of cytotoxicity (i.e. increases in AST etc) indicate mitochondrial function impairment.

He outlined that FIAU liver toxicity was not predicted by preclinical animal studies, but published using hu-Liver TK-NOG Mice. It was developed for Hepatitis B and demonstrated good efficacy. 7/15 patients developed hepatic failure & lactic acidosis after ~13 wks of treatment (5 deaths & 2 liver transplants, doses: 0.1 and 0.25 mkd). Hypothesized mechanism of toxicity is incorporation of FIAU into mitochondrial DNA. There was no sign of DILI in preclinical studies in rodents, dog & monkey (was seen in woodchuck). FIAU species-specificity reported in the TK-NOG hu-liver model [short time frame 4 days (400 mkd) to 2 weeks (2.5-100 mkd)]

Dr. Sistare emphasized that novel translational biomarkers of drug-induced liver injury (DILI) are being investigated. Translational mechanistic DILI biomarkers, better animal models, more insightful molecular tissue biomarkers, and new *in vitro* models strengthen each other and are helping the scientists to bring drugs safely and more

efficiently from preclinical into clinical testing. And, with more information from animal studies and clinical trials, better decisions can be made.

The speaker summarized some final considerations. DILI is a major costly contributor to drug attrition and withdrawal. A reductionist mechanism based strategy is proposed for improving prediction of unsafe doses for drugs associated with high DILI potential resulting from: 1) reactive metabolite formation; 2) alteration of bile acid homeostasis; 3) mitochondrial toxicity; 4) innate and/or acquired immune system activation. MSD has benchmarked several new *in vitro* liver models based on a prioritized set of core critical liver attributes critical for supporting these DILI mechanisms. HepatoPac has been adopted for routine use based on very favorable IVIVC data encompassing metabolism, bile acid perturbation, mito tox. Capability gaps exist including, immune based mechanisms and biliary compartmentalization.

Desenvolvimento de novos modelos para melhorar a predição de segurança do fígado

Frank Sistare, Ph.D., Scientific Associate Vice President, Safety Assessment and Laboratory Animal Resources, Merck and Co., Inc., USA

O Dr. Sistare delineou as oportunidades para moldar o futuro dos testes de carcinogenicidade farmacêutica. Segundo ele, a previsibilidade precária dos animais, as falhas do estágio tardio e as retiradas do mercado devido à segurança ao fígado humano requerem uma importante necessidade social de melhorar as estratégias de proteção da segurança do fígado. Ele também observou que agora existe uma oportunidade para alavancar modelos melhorados de previsão de segurança do fígado 3D juntamente com biomarcadores de tecidos moleculares de animais in vivo e novos biomarcadores de segurança de translação de fígado.

Como dados exemplares, ele mencionou estabelecer e avaliar métricas de controle de qualidade e critérios de desempenho para novos modelos de fígado in vitro. Além disso, integrando novos modelos de sistemas com novos parâmetros moleculares, como genômica/metabolômica, sondas rotuladas, biomarcadores translacionais e modelos animais humanizados. Além de esforços internos de qualificação para permitir a integração em decisões anteriores e melhores, reduzir custos, evitar recursos desperdiçados e acelerar o sucesso da seleção de candidatos.

O Dr. Sistare apresentou um caso, onde novos sistemas in vitro e biomarcadores moleculares de tecido in vivo preveem superar a previsão do modelo animal, encurtar os prazos e reduzir o número de animais necessários para formar melhores decisões. Os resultados mostraram que a toxicidade/segurança é uma das principais razões para o desgaste de medicamentos no desenvolvimento clínico; 30-40% observados, em média, em toda a indústria, devido a achados do estudo sobre toxicidade animal, e aproximadamente 5 a 10% devido a achados de segurança clínica mais recentes. As toxicidades de órgãos mais comuns (animais e humanos) que levam à interrupção dos candidatos clínicos são o fígado, os sistemas cardiovascular, renal, SNC, hipersensibilidade (Imm/Derm) e gastrointestinal.

O palestrante ressaltou que a lesão hepática induzida por medicamentos (DILI) é uma das principais causas de falhas clínicas e traz uma segurança e custo humanos significativos. E os cientistas podem precisar de uma variedade de ferramentas

para abordar múltiplos mecanismos principais de lesões hepáticas induzidas por medicamentos.

Os sistemas humanos in vitro emergentes prometem melhorar o estado atual, e devem ser capazes de fazer previsões significativas de dose e não implicar falsamente em bons medicamentos. A complexidade da engenharia está aumentando, e existem vários recursos/ferramentas que podem ser usados no futuro para abordar e melhorar os principais mecanismos e condições do DILI (por exemplo, micro-tecidos auto-agregados, sistema de co-cultura micro-modelada, tecido impresso em 3D, sistemas de fluxo microfisiológico). As pesquisas estão em curso para novos biomarcadores translacionais de DILI, melhores modelos de animais, biomarcadores de tecidos moleculares mais perspicazes e novos modelos in vitro que se fortalecem e ajudam os cientistas a trazerem segurança aos medicamentos e eficiência nos testes clínicos e pré-clínicos.

Dr. Sistare mencionou o uso da plataforma hepática HepatoPac™. A plataforma refere-se a hepatócitos primários cultivados em ilhas micro-padronizadas apoiados por fibroblastos de camundongo com publicações que demonstram características de desempenho favoráveis. É um modelo de fígado in vitro projetado para experimentação de curto e longo prazo durante a descoberta de medicamentos pré-clínicos.

O Dr. Sistare afirmou que, com mais informações de cada estudo em animais e ensaios clínicos, serão tomadas melhores decisões no futuro. Ele mencionou uma correlação notável entre os achados de indução transcricional de Rat HepatoPac® (Y-axis) versus Rat Liver (X-axis) para AhR, CAR, PXR e PPARα.

O Dr. Sistare descreveu o mitotóxico bioquímico, dizendo que as células tratadas com TAK-165 mostram diminuição na ureia que precede as alterações de citotoxicidade (AST / LDH / GLDH ↑). A síntese de ureia ocorre nas mitocôndrias dos hepatócitos; os níveis de ureia diminuem na ausência de citotoxicidade (isto é, aumentos na AST, etc.) indicam comprometimento da função mitocondrial.

Ele esboçou que a toxicidade do fígado FIAU não era prevista por estudos de animais pré-clínicos, mas publicada usando ratos hu-Liver TK-NOG. Foi desenvolvido para a hepatite B e demonstrou boa eficácia. Sete em 15 pacientes desenvolveram insuficiência hepática e acidose láctica após quase 13 semanas de tratamento (5

mortes e 2 transplantes de fígado, doses: 0,1 e 0,25 mkd). O mecanismo hipotético de toxicidade é a incorporação de FIAU em DNA mitocondrial. Não houve nenhum sinal de DILI em estudos pré-clínicos em roedores, cães e macacos. A especificidade da espécie FIAU foi relatada no modelo de fígado-hu TK-NOG [quadro de curta duração 4 dias (400 mkd) a 2 semanas (2,5-100 mkd)].

O Dr. Sistare enfatizou que os novos biomarcadores translacionais da DILI estão sendo investigados e que, com mais informações de estudos em animais e ensaios clínicos, podem ser tomadas melhores decisões.

O palestrante resumiu algumas considerações finais. DILI é um importante contribuinte dispendioso para o desgaste e retirada de medicamentos do mercado. Uma estratégia baseada no mecanismo reducionista é proposta para melhorar a previsão de doses inseguras para medicamentos associadas ao alto potencial DILI resultante de: 1) formação de metabólitos reativos; 2) alteração da homeostase dos ácidos biliares; 3) toxicidade mitocondrial; 4) ativação do sistema imune inato e/ou adquirido.

A MSD avaliou vários novos modelos de fígado in vitro com base em um conjunto priorizado dos principais atributos críticos do fígado para apoiar esses mecanismos DILI. O HepatoPac foi adotado para uso rotineiro com base em dados IVIVC muito favoráveis abrangendo metabolismo, perturbação do ácido biliar, mitotoxicidade. Existem lacunas de capacidade, incluindo mecanismos imunológicos e compartimentalização biliar.

Baseline practices for the application of bioinformatics analyses of genomic data supporting regulatory food safety – a proposal from GCRSR Bioinformatics technical working group

Gary Van Domselaar, Ph.D, Chief, Bioinformatics, National Microbiology Laboratory, Public Health Agency of Canada

After having to postpone his presentation at the Global Summit 2017 to September 19 due to weather conditions, Dr. Gary Domselaar was finally able to give his talk about genomic data and its importance for regulatory food safety. Chief of the Bioinformatics at the National Microbiology Laboratory in Winnipeg, Canada, Gary Van Domselaar's lab develops state-of-the-art microbial bioinformatics systems spanning genomic epidemiology, metagenomics, bacterial population structure, and genome wide association studies, to investigate and control infectious diseases. His lab leads or co-leads several large scale national and international genomics and bioinformatics collaborations.

The application of new data streams generated from next-generation sequencing (NGS) has been shown for food microbiology, pathogen identification, and illness outbreak detection. Defining best practices for data integrity, reproducibility, and traceability will ensure reliable, auditable, and transparent processes underlying food microbiology risk management decisions. These points summarize some of the objectives and tasks that guide the Bioinformatics Working Group of the Global Coalition for Regulatory Science Research (GCRSR) lead by Dr. Gary Van Domselaar.

In his presentation he outlined the general principles developed by the GCRSR Bioinformatics subcommittee to guide regulatory authorities in the transition to the use of NGS technologies for food safety applications, and to facilitate interactions and the transfer of information in the interest of public health.

As pointed out by Gary Van Domselaar, food authorities have enormous responsibility to ensure food we eat is safe. They have to incorporate the best scientific methods available. These include activities such as source attribution, risk assessment (identification in gene tests), and a major focus on developing rapid diagnosis testing. In the last 20 years, many tools have been developed, such as Molecular Typing / Diagnostic Approaches. More specifically about NGS and bioinformatics, over the last half a decade, there were really unprecedented achievements to the modernization

of this process. Even small academic labs can perform these studies. Main reasons for using next generation sequencing is the capacity of applying the same set for various purposes, but also for incredible resolutions when analyzing 2 possible related organisms. Their game-changing aspects justify the high investments in the modernization of the methods used.

As in every new and critical technology, Dr. Gary Domselaar also emphasized the need for standardization, as well as the ability to pass not only scientific scrutiny, but legal scrutiny because of liability. Another aspect is the legal admissibility of forensic evidence, i.e., is it scientifically sound and if has it been tested in terms of accuracy and if has gone through peer review. In the US, the Daubert Standard is the legal standard that dictates the visibility of novel technologies. In Canada, the standard adopted is based on the Daubert.

A lot of recent activity has been going on, such as in 2015, where he spoke about how to ensure quality in labs at the World Organization for Animal Health. But Dr. Gary found it a little bit disappointing, as the audience wanted to hear about high precise parameters, still inexistent at the time. However, in the last two years, several important papers have emerged, focused on oncology. Also in 2015, a working group to lay the basis on best practices aimed at regulatory food safety was formed. Then, in January 2017 some papers covering the work done were published. Some of the findings included 3 major categories: metadata, good laboratory practices, and reporting and interpretation results. They included metadata standards, which contained data describing the next generation sequencing data, and the importance of standardizing and sharing this data. There is a generic revision of a methodology.

There is also the intention of developing a checklist to share our data consistently. The third step would be to develop these requirements, using an accessible and exchangeable format (for ex., extensible markup).

In order to organize the metadata, it is important to invite all the stakeholders to enable a better chance for standardization. Therefore, a consortium was formed for this intention and gathering 3 ontologies, such as GenEpio and FoodOn, plus other entities. At the same time, Gary Domselaar told about the work developed with the FDA and other international organizations, as well as with the above consortium members.

He mentioned the problems to build an international structure, such as the difficulty in coming up with a universal standard is not an idea that is always well accepted as

many organizations rely on their own vocabulary. Another idea is to create tools that allow the use of legacy terms.

About good lab practices, there are existing important standards already in place, for ex. ISO 17025, which encompass general requirements for the competence of carrying out tests and/or calibrations. Therefore, existing methods shall be taken into consideration. It also includes information about IT standards, such as labs must demonstrate uninterrupted competence/heavy IT reliance: data collection, analysis, transfer, storage, security, and integrity. Any software must be validated and checked if fit for purpose. Finally, go back to relevant stakeholders to ensure applicability and efficiency.

Systems used and deployed are newer for types of institutions typically involved in food safety. Standard server and desktop arrangements are not functional anymore, and challenges must be reviewed to ensure their adequacy.

In terms of reporting and interpreting results, with regards to source attribution, when referring to new testing there is not much historical data available. Guidelines are being developed for interpretation. In addition to validate accuracy, you must be able to see false negative, false positive, etc. Data quality assessment parameters and traceability information are also being discussed. Keeping track how this data was generated is called provenance. Finally, coordinated by a large international group, 2 years of work was necessary to develop these good practices.

Final Comments & Q&A Session

1) A participant asked Dr. Gary Domselaar to provide more information on traceability and how are samples collected in order to go to pipeline for the calculations. He was not sure about this process as there are legal aspects involved, but whenever there is a large liability involved, you must go through all the steps to analyze all the operations. If we ran 10 different tests, we would definitely verify all legal aspects involved.

Asked about data storage, Gary Domselaar explained that the process in Canada is not so different from what is done in the US. The major concern is the exponential data increase, about 30 terabytes a month, so a large space is needed for storage of data that will probably be consumed in the next 1-2 years. However, if litigation arises, we make sure data is always made available.

Padrões para aplicação de análises de bioinformática de dados genômicos para a regulação de segurança de alimentos – uma proposta da GCRSR - Grupo De Trabalho Técnico De Bioinformática

Gary Van Domselaar, Ph.D., Chief, Bioinformatics, National Microbiology Laboratory, Public Health Agency of Canada, Canada

O Dr. Domselaar explicou sobre o trabalho que está sendo feito para a ciência genômica que desenvolve bases de práticas e engloba a segurança regulatória. Descreveu as políticas gerais desenvolvidas pelo Subcomité da GCRSR Bioinformática para orientar as autoridades reguladoras na transição para o uso de tecnologias NGS para aplicações de segurança alimentar e facilitar as interações e a transferência de informações no interesse da saúde pública.

As autoridades regulatórias têm enorme responsabilidade na garantia da segurança da alimentação consumida e para isso incorporam as melhores metodologias; muitas delas englobam a genômica ou metodologias moleculares. Inclui atividades como fontes de contaminação alimentar que podem ser identificadas por testes de genótipos ou fenótipos resistentes a pesticidas e agrotóxicos, por exemplo.

O palestrante informou que ainda existe dificuldade em desenvolver testes rápidos para patógenos emergentes e que já acumularam várias ferramentas moleculares - técnicas que juntam padrões moleculares. Abordagens com base em anticorpos, PCR.

Mencionou que, nos últimos cinco anos, houve mudanças nas tecnologias, com incorporação do genoma humano, e que as metodologias discursivas estão transformando a ciência.

A aplicação de novos fluxos de dados gerados a partir do sequenciamento de nova geração (NGS) foi demonstrada para microbiologia alimentar, identificação de patógenos e detecção de surtos de doenças.

O estabelecimento das boas práticas para integridade, reprodutibilidade e rastreabilidade dos dados assegurará processos confiáveis, auditáveis e transparentes subjacentes às decisões de gerenciamento de risco de microbiologia alimentar.

O Dr. Domselaar explicou que tecnologias de baixa resolução têm dificuldade com os biomorfos, que não mudam no seu genoma com a implementação da sequência deste.

No contexto da segurança alimentar e de autoridades regulamentares alimentares não é apenas a habilidade de desenvolver o sistema de passar pela análise científica que conta, mas também precisa passar pela análise legal. Então a administração jurídica está bem estabelecida e segue o padrão básico que já foi determinado, padronizado e aceito na comunidade.

Os padrões legais nos Estados Unidos ditam as novas ciências em processo até a regulamentação. O palestrante relatou desconhecer o que é preciso legalmente em outros países, mas ressaltou que todo o mundo está interessado na padronização. Como atividades recentes, o Dr. Domselaar citou que, em junho de 2015, durante uma Conferência, realizou palestra na OMS sobre como assegurar a qualidade em laboratório. O palestrante salientou que não tinha muito para apresentar, já que a plateia queria ouvir medidas preditivas para usar no próprio controle de qualidade, que não existia à época.

A partir de então, mencionou que tem havido estudos de recomendação para revisão de sequência de genes não oriundos da biomedicina. Porém, em termos de regulação de segurança alimentar não ajuda muito, uma vez que o que estão pensando é utilizar uma abordagem flexível com uma linha de base para os critérios poderem ser aplicados nos diferentes contextos.

Foram apresentados os trabalhos publicados de janeiro de 2017, com algumas descobertas para:

1- Padrões de metadados

- os dados descritos da nova geração de sequenciamento – é importante compartilhar e analisar de forma confiável e reproduzível. É um dos campos mais bem definidos. Há uma revisão genérica de uma metodologia.

- existe o pensamento em desenvolver uma lista de verificação para que esses dados sejam compartilhados de forma consistente.

- é importante desenvolver estes requisitos, torná-los acessíveis e apresentá-los em

um formato que seja intercambiável, devido aos vários tipos de linguagem.

- para organizar os metadados é preciso convidar todos os que participam para se obter maior chance de padronização. Existe um consórcio relacionado a este trabalho, em que funcionam três ontologias, como, por exemplo, o GenEpio e FoodOn (a semântica e a relação entre todos os termos que estão em progresso). O trabalho é em conjunto com o FDA e outras agências e organizações internacionais para desenvolver termos envolvidos na padronização.

Segundo o palestrante, o problema na utilização de padrões é que as pessoas precisam comprar a ideia. O interessante é que cada organização, com o seu legado, vai criar a ferramenta, que poderá também ser integrada.

2- Boas Práticas de laboratório e redução de erros de procedimento

O palestrante informou que já existem padrões para boas práticas alimentares que conferem cobertura aos resultados de ensaios e testes.

O processamento de genoma funciona levando esses já em consideração no desenvolvimento dos dados específicos dentro dos padrões já existentes. Existe uma complexidade para fazer uma boa análise oriunda das avaliações de genomas já desenvolvidos em laboratório.

Os padrões de Tecnologia da Informação para este tipo de análise estão muito bem desenvolvidos. Os princípios gerais já existem. A quantidade de dados é que precisa ser compartilhada. O software precisa ser validado e as diferentes tecnologias incorporadas.

O Dr. Domselaar comunicou que estão construindo sistemas usados em ambientes de tecnologia e que são importantes para instituições envolvidas em segurança alimentar. O que é necessário são centenas de computadores trabalhando juntos com muita velocidade. Acrescentou que existem vários desafios e que os padrões de Tecnologia da Informação estão validados para este sistema e afirmou que possuem garantias para as questões relacionadas à segurança e auditoria dos dados.

3- Relatórios.

Por fim, o palestrante afirmou existir a parte de relatoria e interpretação dos resultados, com menos trabalho realizado na temática. Ressaltou que esse item é muito importante para a avaliação de risco e que vários esforços estão sendo enviados para este trabalho.

O Dr. Domselaar comentou que, além da validação da pesquisa, é preciso realizar a avaliação da acurácia do processo de bioinformática. Os processos precisam ser bem desenvolvidos. A avaliação da qualidade dos dados, o conhecimento de sua procedência também são muito importantes na trajetória do dado até ser levado para a análise. Existem milhares de diferentes pontos dentro da análise.

Finalizou dizendo que é um esforço muito grande uma vez que é necessário de um período de dois anos para desenvolver em conjunto com outras pessoas.

Perguntas e comentários da plateia

1) Na questão da rastreabilidade, o que é importante para o processo de pesquisa?

Não sou advogado, mas quando você tem responsabilidade é preciso capturar todos os passos desde o momento de coleta de dados, a proveniência, etc. Tudo tem que ser capturado e registrado.

Estamos trabalhando no Canadá muito similarmente aos Estados Unidos: coletamos os dados e armazenamos para eles. A preocupação é por conta do exponencial crescimento dos dados. Os dados brutos são armazenados por dois anos. Estamos tentando eliminar os custos e deixar nos arquivos públicos.

The EFSA FoodEx2 Food Classification System and its Application in Food Safety Risk Assessment



Davide Arcella, Ph.D., Scientific Assistance Directorate, Evidence Management, European Food Safety Authority (EFSA), EU

Representing the European Food Safety Authority (EFSA), Davide Arcella (EFSA), Officer in the Risk Assessment and Scientific Assistance Directorate at the Evidence Management Unit (EMA), and head of the Exposure Team, focused his presentation on EFSA's food classification and description system - FoodEx2. Within his scope of activities, he is currently responsible for the collection and analysis of food consumption data, and for the development and application of new methodologies for dietary exposure assessment. In this context, he carries out or supervises the assessment of exposure to different types of chemicals in food and animal feed (e.g. contaminants, flavorings, food additives, packaging residues, nutrients, and pesticides) for stand-alone reports or in support of EFSA panels or units.

Davide Arcella spoke mainly on EFSA's mission, strategy and values, highlighting the key role of FoodEx2 in contributing for a 'common language' for food description in a standardized database used by many internationally recognized organizations. The recent important updates, tools and technologies embedded in FoodEx2 were also mentioned during the talk, which was concluded with comments and questions from the audience.

Davide Arcella opened his presentation by emphasizing EFSA's mission in providing 'trusted science for safe food' for the protection of consumers through independent scientific advice on risks in the food chain. In addition to providing updated and independent data to the public in general, the regulatory EU agency works in a collaboratively way with its Member States, institutional partners and other interested parties with the object of providing consistent trusted advice on the quality of EU food safety system. The range of domains encompassed by EFSA are broad, including multiple scientific fields from plant health and protection, genetically modified organisms, biological hazards, chemical contaminants to food additives and contaminants, nutrition, among others.

FoodEx2 was created as a powerful tool to support EFSA's strategy and values, aimed at enhancing the quality of its outputs by giving direct access to data and promoting the development of collaborative platforms in Europe and internationally, as well as fostering data re-use and innovation. The use of common standards with other scientific and regulatory bodies is a preliminary condition to improve data interoperability and facilitate data sharing and exchange. Therefore, Mr. Arcella emphasized the importance to open innovation and cooperation with other bodies for better outputs. This standardized system for classifying and describing food optimized the comparison between different domains and sources, and enabled more detailed types of analysis. FoodEx2 consists of descriptions of a large number of individual food items aggregated into food groups and broader food categories in a hierarchical parent-child relationship. It includes a core list of food items or generic food descriptions that usually represent the minimum level of detail. The terms of this list may be combined in several ways according to the different needs and food domains, such as food consumption, chemical contaminants, pesticide residues, zoonoses and food composition. Essentially flexible, FoodEx2 has been developed for application in different areas and is constantly fed and enhanced, as highlighted by Mr. Arcella.

While recalling EFSA's role of central repository for pan-European data from diverse national control and monitoring programs, he explained who the main data providers of this system were: Member States European Commission, Industry, Consumers associations, and University, academia, etc. Another important aspect and one of the key strategies involving FoodEx2 mentioned by Mr. Arcella is to keep daily data collection in Europe and also internationally as this allows for data enhancement and fosters innovation. As a huge set of information is collected, it is crucial that they are well structured and organized. But this was not exactly the scenario when Mr. Arcella started at EFSA.

The information was not well structured back then, so he was unable to use the data appropriately. His main task was to transform chaos in order. This was done basically through coordinated approaches, standard protocols and compatible systems. So EFSA invested in this organization and standardization to enable sophisticated analyses and sharing of information. The need for a 'common language', a universal identification for food items was reassured. This common language is vital when working together and to guarantee positive outcomes in food safety management and, consequently, in food security. A system for unique and universal identification and characterization of food items is essential to provide a common link to all the diverse food databases in different domains.

David Arcella explained how this classification system is organized, enabling a comparison between so many different domains. The food description system is composed of several categories and subcategories, including Consumption, Production and Retail, Management of food safety and food security, and Analytical determinations. Within these main categories, more subcategories are created. The classification is done by grouping food objects based on similar properties, but if any information is missed, detailed analyses are not possible.

FoodEx2 includes food description of many food terms, such as term name, correlated codes, scientific names and alias (links to other classification systems). Embedding as many elements of description as possible, about 4,500 terms are currently available for reporting. The detailed description includes Facets groups. Facets are used to add further detail, in relation to different properties and aspects of foods. Thanks to 33 facets you can detail more food properties. The problem is that each classification system is linked to its specific domain. But the idea of the facets allows the use between several systems, not restricting to the proprietary one. Facets descriptors can be implicit (already assigned in the system) or added (while coding a food item).

For example, when verifying strawberry jam, facets include more information (Added Facts). Here you can verify all the nutrition facts, if it contains sugar or not, if it is organic, etc. The important is that the system is flexible and allows the user to group the food according to different systems, and following a hierarchy that you can define depending on the codes. The use of the system by different actors so that the codes can be reused by different domains is being encouraged.

Mr. Arcella showed the form used by the system and explained the different fields that need to be filled with accuracy to ensure utmost precision. Consultations are done with the help of a browser. The presentation also illustrated some more examples of the hierarchy classification, the browsing tool and the coding functionality associated, as well as other details of the classification and its flexibility.

FoodEx2 is embedded in the standard data models used by European Union Member States to transmit data to EFSA in relation to several food safety domains, e.g. for analytical results, food consumption, etc. Currently, he is working on expanding the use of FoodEx in the European Union. This has been challenging as they deal with several organizations used to their proper systems. Now, for the next 2-3 years, all food-related data will follow this new method.

The Food and Agriculture Organization (FAO) and the World Health Organization (WHO) are already using FoodEx and approved it as it facilitates the collection of food consumption data and food composition data worldwide, while keeping the list of food terms updated. Initially, they thought it maybe wouldn't encompass other countries besides Europe, but they concluded that it was in fact useful and comprehensive. With WHO, the work comprehends mainly the area of contaminants. He added that FoodEx2 is going through a very positive stage in Europe and was recently approached by the Global Open Data for Agriculture & Nutrition (GODAN) as they are interested in using FoodEx as foundation for food ontology to support Linked Open Data.

Future Challenges for Risk Assessment

Despite excellent results and perspectives for FoodEx2 in Europe and beyond, scientific complexity is still challenging. An example is the process of opening our domains and using our data in different contexts. This is an open system and they are guidelines, so anyone is free to use the system and count with our support for training and feedback for future enhancements. Training (onsite and/or Webex) has been delivered on FoodEx2 to 23 European Union countries.

Mr. Arcella closed the presentation with a Q&A session, where the audience asked questions about the methodology and wondered if genetic analyses would be helpful in the classification system. With regards to the question about data acquisition, David Arcella explained that universities are free to collaborate and the contribution is done voluntarily and participants have to fill in corresponding data format. In relation to applying genetic analysis in the classification system, Mr. Arcella considered this an interesting topic and could be considered in a near future.

O Sistema de Classificação De Alimentos EFSA FoodEx2 e sua aplicação na Avaliação do Risco em Segurança de Alimentos

Davide Arcella, Ph.D., Scientific Assistance Directorate, Evidence Management Unit, European Food Safety Authority (EFSA), EU

O Dr. Arcella agradeceu a oportunidade de estar presente no evento e informou não ser financiador, e sim usuário, utilizando-se da potencialidade da ferramenta do EFSA.

Apresentou a missão da European Food Safety Authority (EFSA) de contribuir para a segurança da cadeia alimentar da União Europeia, realizando a avaliação do risco de qualquer passo da cadeia alimentar, fornecendo aos gestores de risco consultoria científica atualizada; além de comunicar ao público sobre os seus resultados e as informações em que se baseiam. A empresa coopera com os Estados-Membros, os parceiros institucionais e outras partes interessadas a prestarem consultorias coerentes para aumentar a confiança no sistema de segurança alimentar.

O palestrante mencionou que o domínio da EFSA é amplo dentro da cadeia alimentar, passando desde a saúde das plantas até a determinação de inseticidas. Já, o objetivo estratégico da EFSA, é melhorar a qualidade de seus resultados, dando acesso direto aos dados e promovendo o desenvolvimento de plataformas colaborativas na Europa e internacionalmente, bem como promover a reutilização e inovação de dados.

Ressaltou que reconhecem o valor da empresa devido ao trabalho na avaliação de risco e que decidiram que é muito importante abrirem cooperações com novas instituições para ampliar a atuação.

A EFSA tem um papel de repositório central de dados europeus de diversos programas nacionais de controle e monitoramento. Recebe as informações de universidades, consumidores, indústrias e vários canais e fontes. Há 10 anos, em 2007, recebia informações desestruturadas sem conseguir usar bem os dados. Atualmente, a abordagem é coordenada com os estados membros, sendo possível produzir boas análises e intercâmbios de informações.

Enfatizou a importância de ser criada uma linguagem comum para definição de alimentos, uma padronização universal para itens alimentares, que é o foco atual da EFSA.

Apresentou a classificação de domínios alimentares: um sistema padronizado para classificar e descrever alimentos – uma lista longa, já que o universo de alimentos é amplo. Esse sistema melhora a interoperabilidade dos dados e facilita o compartilhamento e a troca de dados; facilita a comparação de dados de diferentes domínios e fontes e executa tipos mais detalhados de análise de dados.

Dr. Arcella explicou que é importante derrubar paredes nesses domínios para facilitar o intercâmbio de dados, e um único sistema facilita uma melhor classificação, que é a forma de classificar de acordo com propriedades alimentares semelhantes: o alimento é descrito e depois agrupado no sistema.

Nesta perspectiva, foi desenvolvido o FoodEx2 - uma classificação de alimentos que incorpora elementos de descrição mais precisa possível, cerca de 4.500 termos estão atualmente disponíveis para relatórios. O Dr. Arcella apresentou em slides como se operacionaliza a Ferramenta de navegação FoodEx2 - navegador de catálogo, e ressaltou que é fundamental ter a descrição bem clara e que outros links podem ser acessados para outros sistemas.

Para características adicionais dos alimentos, é oferecida, na ferramenta, uma lista de facetas com 33 grupos. As facetas visam tornar o sistema mais flexível; são usadas para adicionar mais detalhes às informações fornecidas pelos termos da lista, em relação a diferentes propriedades e aspectos dos alimentos. Existem facetas mais usadas que outras. Os descritores de facetas podem ser implícitos (já atribuídos no sistema) ou acrescentados (enquanto codificam um item alimentar). Foi apresentado o exemplo da geleia de morango, com a faceta implícita de cozimento, podendo ser agregadas facetas com mais informações: exemplo de produção orgânica. As facetas dão mais informações de capacidade de classificar os alimentos de acordo com suas qualidades.

O Dr. Arcella informou que o FoodEx2 está incorporado nos modelos de dados padrão utilizados pelos estados membros da União Europeia para transmitir dados à EFSA em relação a vários domínios de segurança alimentar, como, por exemplo, para resultados analíticos, consumo de alimentos, entre outros.

A ferramenta FoodEx é um sistema recém-criado que foi entregue para 23 países da União Europeia. O Dr. Arcella narrou estarem encorajando as organizações da União Europeia para usarem a ferramenta ao relatarem dados para a EFSA e constatou que as informações já estão chegando ao FoodEx. Foram feitas várias oficinas para mostrar a qualidade do sistema que oferece uma enorme vantagem para as análises do EFSA.

Destacou que a FAO e a OMS entraram em contato porque também coletam essas informações e acharam o FoodEx viável para eles. Descobriram que esta ferramenta poderia ser usada globalmente por outros países e já estão usando para facilitar a coleta de dados de consumo alimentar e composição alimentar em todo o mundo e colaborar para manter atualizada a lista de termos alimentares.

O palestrante citou que, atualmente, foram abordados pelo sistema GODAN - The Global Open Data for Agriculture and Nutrition, que está interessado em usar o FoodEx2. Destacou ser muito interessante utilizar essa ferramenta para a avaliação de risco, para combinar com a gestão de risco, e comentou que estão em estágio avançado do ciclo de coleta de dados alimentares na Europa.

Finalizou dizendo que o desafio futuro é observar a complexidade científica que está aumentando e que o EFSA está disponível para colaborar com organizações nacionais e internacionais dispostas a usar e/ou explorar ainda mais o FoodEx2, especialmente na área de segurança alimentar.

Perguntas e comentários da plateia

1) Como é o acesso das universidades e como vocês se relacionam com a academia?

Emitimos um chamado aberto para as universidades, que são convidadas a contribuir com informações. Só solicitamos que a academia submeta os dados de acordo com a padronização/ formatação da ferramenta FoodEx.

2) Pensando na classificação no mundo animal e alimentar, é usada análise genética, por exemplo, em plantas?

Seria interessante explorar essa área nova, mas vou levar isso como sugestão e pensar sobre a possibilidade.

The challenges of the Regulating Dietary Supplements: Novel Foods and Nutritional/ Health Claims



Thalita Antony de Souza Lima, MS, Brazilian Health Regulatory Agency (Anvisa), Brazil

The booming market of dietary or food supplements has many challenges for its regulation, considering its multiple aspects and wide range of consumers involved. Food supplements are characterized by heterogeneous composition, constant incorporation of technological innovations, strong marketing appeal, variety of claims and diversity in regulatory approaches. According to Euromonitor, the food supplement market reached US\$ 73 billion in 2010. In Brazil, there was a growth of 65% between 2005 and 2010, reaching US\$ 1.3 billion.

Currently, there is no provision for the category of food or dietary supplements in the Brazilian sanitary legislation. These products are divided into six distinct food categories (vitamin and mineral supplements, bioactive and probiotic substances, athlete's food, novel foods, foods with functional claim, food supplements for pregnant and lactating women) and one category of drugs without prescription, and all of them have specific regulations. In order to regulate these products, aligned with the best international practices, Anvisa is preparing the regulatory proposal that creates the food supplement category, with the following objectives: contribute to the access of safe and quality dietary supplements; reduce the asymmetry of information related to this market; facilitate regulatory control and risk management; eliminate unnecessary barriers to marketing and innovation; simplify the regulatory stock.

The initial list of authorized constituents contains 242 substances and the initial list of permitted claims has 57 claims for 36 constituents. To ensure a transparent and democratic process, Anvisa promoted 3 meetings in July and August with several sectors of society to discuss the initial proposal. The next step after these initial debates is to submit the text to a Public Consultation.

During her presentation at the Global Summit on Regulatory Science, Thalita Antony de Souza Lima, Management Analyst of the Food Office of Anvisa (Brazilian Health Regulatory Agency), gave more details of the current status of the new regulatory proposal for the dietary supplement category discussed by Anvisa during the last

Regulatory Agenda 2015-2016 and the objectives for the next revision, scheduled for 2017-2020. After introducing the different food products included in this main new and popular category as seen from its wide range of consumers, Thalita explained the structure of the regulatory proposal to encompass dietary supplements. This would consist of a main RDC, with definitions and rules other features of the structure of this regulation, and subcategories such as an Ordinance (IN, Instrução Normativa), comprehending constituents, limits of use, claims and additional labeling requirements, and a RDC containing information on additives and processing aids. Finally, the regulations shall be subject to frequent updates.

Aimed at providing healthy dietary supplementary food, the proposal follows certain criteria for updating the lists of supplements. For example, some conditions are applicable to all constituents, i.e., safe assessment; provide nutrients, enzymes, probiotics or bioactive substances; and specifications in recognized references. Additionally, some criteria are applicable to some constituents. Probiotics and bioactive substances must include the proof of the potential beneficial effect, while enzymes must provide the proof of the beneficial effect.

On the other hand, some constituents are not allowed in any circumstances. active pharmacological principles used in therapeutic amounts; substances considered as doping by the World Anti-Doping Agency; substances subject to special control; substances obtained from species that are not allowed in the composition of traditional herbal products; genetically modified probiotics; and substances obtained from genetically modified micro-organisms containing traces of their genetic material.

Once pre-accepted according to the above requirements, the compositions must obey these conditions: a) list of constituents: only approved constituents may be used; currently, they are 242 substance being analyzed; b) specifications: only constituents that meet the specifications of recognized references may be used in food supplements; c) stability and overdose criteria: overdose must be justified and can not exceed maximum limit, and studies of stability and quality control should be included. d) minimum and maximum limits: must be aligned with Codex Alimentarius guidelines and different approaches can be used, depending on the availability of data.

Minimum and maximum restrictions were defined according to the Food Code. In relation to the minimum limits, the following standards apply: - based on 15% of IDR (carbohydrates, proteins, dietary fiber, essential amino acids, fatty acids, minerals and vitamins); - based on quantity to obtain benefits due to absence of IDR (creatine, caffeine, phytosterols, phytosterols, phytase and lactase); - no limits due to lack

of IDR or proven benefits (carnitine, coenzyme Q10, lycopene, astaxanthin, lutein, zeaxanthin, glutamine, taurine, flavonoids).

To establish maximum limits, Codex is also consulted, as well as the audience that used these ingredients. Safety limits for each substance are established through scientifically based risk assessment. Another factor to define the tolerable upper intake level (UL) is the variation in the sensitivity of different population groups to the effects of each substance. Upper level was used when basic consumption data was not necessary. The daily amount consumed of each substance from other food sources taking into consideration 95% for each group. So the difference between the safety limit and the quantity consumed from other food sources, by population group can be calculated.

Due to lack of data about safety limits and quantities consumed of certain constituents, some adjustments were performed to define the maximum limits.

For example:

- UL - P95: Availability of safety limits and consumption data; folic acid, vitamin A, vitamin B6, vitamin C, vitamin D, manganese, calcium, phosphorus, copper, iron, selenium and zinc (for individuals over 18 years), and folic acid (for individuals between 8 and 18 years, and for pregnant and nursing mothers).

- UL: Consumption data is not necessary because safety limits are for supplementation. Vitamin E, niacin and magnesium apply for all population groups.

- UL – Dietary Reference Intake (DRI): Availability of safety limits and absence of consumption data. Vitamin A, vitamin B6, vitamin C, vitamin D, calcium, manganese, copper, phosphorus, selenium, zinc and iron (population groups from 0 to 3 years, from 3 to 8 years, from 8 to 18 years old and pregnant and nursing mothers). Folic acid (for children between three and eight years). Choline, molybdenum and chlorine for all population groups.

- 150% of DRI: Absence of safety limits. Thiamine, riboflavin, biotin, vitamin B12, vitamin K, potassium, pantothenic acid, chromium, fiber, linoleic acid, linolenic acid, and essential amino acids for all population groups.

Within these round of discussions held during July and August for the regulatory proposal, Thalita Souza Lima mentioned that substances already authorized for supplements were also analyzed. Additionally, the intention is dividing liquid and

solid supplements in the regulation. Today, the initial list of permitted additives and processing aids, functions, maximum limits and conditions of use includes substances already authorized by the legislation, new requests for inclusion or extension of use already evaluated. Among the liquid and solid categories, there are liquid dietary supplements (including liquid contents of capsules, suspensions, solutions, syrups, emulsions and extracts), and solid and semi-solid dietary supplements (including tablets, dragees, tablets, capsules, gelatin capsules, gels, creams, powders, granules and chewable tablets).

The difference between general and specific claims was also explained as they require different levels of evidence. In general claims, descriptions should include potential effect, use of probiotics and the contribution to a healthy gastrointestinal system. In specific claims, the proven effect must be illustrated. With regards to probiotics, a wider claim will be accepted in terms of their benefits. In the event of a specific claim, the benefit for the specific claim and specific audience must be proven.

During the development of this regulation, some complementary actions were outlined, such as specific regulation of GMP for dietary supplements; monitoring of adverse effects from the consumption of supplements; preparation of Frequently Asked Questions document; review of the guide on Food and Ingredients Safety Assessment; guidelines on substantiation of claims in foods and supplements, and on overdose and stability of dietary supplements; and training for Brazilian Health Regulatory Agency (SNVS) personnel.

The first meeting was held on July 3 and presented the regulatory proposal with a basic document containing the guidelines and methodology. The second meeting took place on July 20 and 21, with technical discussions on the regulatory structure and on labeling requirements. The third meeting, held on August 29-31, discussed other technical matters related to the details related to composition requirements, additives and processing aids for dietary supplements, and probiotics.

A consultation about the key objectives of the proposal was submitted to 106 participants, being 81% from municipal VISAs (Local Sanitary Surveillance agencies) and comprehending 14 states and 74 cities. The responses were analyzed and shared during the presentation. Asked if the regulation will 'contribute to the access of safe and quality food supplements', 77% of the respondents considered it relevant. Half of the respondents agreed it will help in 'reducing the asymmetry of information'. While 70% of the respondents agreed it 'will facilitate regulatory control and risk management of these products', only 21% and 19% think that it will 'eliminate

Final Comments and Q&A session

The presentation ended with a Q&A session with a basic emphasis on how would the post-marketing inspection/control/surveillance phase would be treated or enhanced. Thalita talked about the Good Practices Guidelines that is being updated and how marketing issues area also being addressed. Highlighting the importance of technology and innovation in this process, she emphasized the work being done aimed at shifting the current system for registering products to an online system.

unnecessary barriers to marketing and innovation' and 'simplify the regulatory stock', respectively. However, in general, 85% of the participants think that the proposal will assist in the regulatory control.

The deadline for sending contributions was September 22, and the next steps will consist of Screening and Evaluation stages, which will reduce the impacts on products that are already on the market. For December 2017, a Public Consultation has been scheduled. Currently, 703 requests of inclusion of new substances, 50 additives, 5 processing agents and 15 vehicles, and 570 claims are being analyzed.

Finally, Thalita mentioned some of the major challenges, including the limits used and if the methodologies in place need to be reviewed and/or enhanced. Manufacturing studies were also considered for future alterations, as well as implementing new technologies for ensuring faster procedures when updating the initial list of strains, mixtures of strains and probiotics, for example.

Os Desafios Da Regulação Do Suplemento Dietético: Novos Alimentos E Alegações Nutricionais De Saúde

Thalita Antony de Souza Lima, MS, Anvisa, Brasil

A palestrante iniciou sua apresentação informando que se trata de uma proposta de regulamento que cria a categoria de suplemento dietético, com o objetivo de que contribua para o acesso de suplementos dietéticos seguros e de qualidade; reduza a assimetria das informações relacionadas a este mercado; facilite o controle regulatório e o gerenciamento do risco; elimine barreiras desnecessárias ao marketing e à inovação; simplifique o estoque regulatório.

A Dra. Thalita mencionou que a intenção da Anvisa é contribuir para o acesso de suplementos alimentares. A estrutura da legislação visa juntar categorias de alimentos que estão separados: suplementos para atletas, substâncias probióticas e bioativas, novos alimentos, alimentos funcionais ou com alegações para a saúde, suplementos de vitaminas ou minerais, suplementos alimentares para gestantes e lactantes, além de trazer os medicamentos alimentares isentos de prescrições.

A intenção é de criar uma norma, Resolução de Diretoria Colegiada - RDC com definições e regras gerais, incluindo instruções normativas com listas de substâncias permitidas e suas alegações, e também a relação de aditivos e coadjuvantes alimentares. O regulamento estará sujeito a procedimentos de atualização periódica.

A norma possuirá 3 premissas para os critérios estabelecidos para a atualização das listas:

- avaliação de segurança dos ingredientes;
- fornecer algum nutriente, probiótico, enzimas ou substâncias bioativas;
- substâncias com especificações e referências reconhecidas.

Para substâncias bioativas e probióticas e enzimas, a Anvisa vai reconhecer, com a apresentação de evidências, o potencial efeito probiótico ou alegação específica com nível de evidências mais elevado.

O regulamento não permitirá alguns constituintes dos alimentos, como: princípios farmacológicos ativos usados em terapêuticas; substância considerada como doping pela Agência Mundial Antidoping; substância sujeita a controle especial; substâncias obtidas de espécies que não podem ser usadas em composição de produtos à base de plantas probióticas modificados geneticamente; substâncias obtidas de microrganismos modificados geneticamente contendo traços do seu material genético.

Foram apresentados os requisitos de composição para o regulamento, divididos em: Lista dos constituintes – partiu de uma lista inicial de 242 substâncias; especificações de referência – apenas constituintes que atenderem às especificações de referências reconhecidas podem ser usadas; critérios de estabilidade e overdose – a overdose não pode ultrapassar o limite máximo, por estudo de estabilidade e controle de qualidade; limites máximos e mínimos – por alinhamento com o Codex Alimentarius, uso de abordagens diferentes dependendo da disponibilidade de dados.

Também foram mostrados os requerimentos para limites mínimos para a elaboração do regulamento. Algumas substâncias estão sem classificação por limites mínimos, devido à falta de IDR ou benefícios comprovados.

Para o estabelecimento dos limites máximos, será utilizada a referência do Codex Alimentarius e os dados de Pesquisa de Orçamento Familiar 2008-2009 pensando no público alvo de uso desses suplementos. O percentil 95 será a referência para cada grupo.

A palestrante apresentou a metodologia para a construção do regulamento. A lista inicial tem 57 alegações para 36 constituintes.

Outra lista foi elaborada de aditivos e coadjuvantes alimentares, suas funções, limites máximos e condições de uso, a partir do que já era permitido em legislação ou de novas solicitações para inclusão ou extensão dos que já tinham sua avaliação concluída. A intenção é propor uma lista para suplementos dietéticos líquidos e para os sólidos e semissólidos permitidos.

Para os probióticos, o ponto de partida será a definição de que o microrganismo dado em quantidade adequada pode conferir um benefício à saúde. A partir da linhagem do microrganismo, mostra-se a identidade, o benefício e a segurança do probiótico. O regulamento permitirá alegação mais ampla ou específica do probiótico,

com proporcionalidade de critérios, sendo necessário comprovar o efeito benéfico na alegação específica. Para a alegação ampla – geral, é preciso comprovar o efeito essencial; que contém probióticos; e que pode contribuir para a saúde gastrointestinal.

Como ações desenvolvidas complementarmente, a palestrante informou estar em curso o trabalho em um guia para comprovação das alegações; e que é necessário capacitação para o público do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS).

Relatou também que a Anvisa realizou três reuniões técnicas para apresentar essa proposta com membros da indústria em julho e agosto de 2017:

Primeira reunião 03 de julho – apresentação da proposta do regulamento;

Segunda reunião 20 e 21 de julho – discussão da estrutura do regulamento e discussão sobre os requisitos de rotulagem;

Terceira reunião 29 a 31 de julho – discussão sobre os requisitos de composição e discussão sobre aditivos e coadjuvantes de tecnologia para suplementos dietéticos

A Dra. Thalita informou que foi realizada consulta endereçada às instituições de estados e municípios que compõem o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária com 106 participantes, sendo 81% de municípios. Como resultado, foi observado que a maior parte entende que o regulamento auxiliará no controle dos produtos.

Segundo a palestrante, a data limite para os setores contribuírem na proposta era até o dia 22 de setembro, e alguns passos ainda precisariam ser tomados antes de submeter o regulamento à consulta pública prevista para dezembro de 2017, como, por exemplo, fazer triagem e avaliação das substâncias e produtos para minimizar o impacto dos que já estão no mercado. Foi informado que até o momento havia 700 requerimentos de inclusão de novas substâncias.

Finalizando a apresentação, foram expostos os principais desafios para o regulamento. Estão sendo discutidas, dentre algumas, questões relacionadas em como incorporar especificação de manufaturados no regulamento; questões relacionadas a alegações; relacionadas às especificações que não estão publicadas em referências; questões a respeito de inovações e o papel da Anvisa nessas inovações; e como grande preocupação, de como será realizada a atualização das listas.

Perguntas e Comentários da Plateia

1) Vocês têm instrumento para fazer vigilância pós-mercado – um software para gerenciar as informações?

Temos algumas iniciativas. Estamos tentando trabalhar em formulário de coleta e outro de regulamento para Boas Práticas de Fabricação (BPF); e requisitos de propaganda.

2) Os novos produtos vão estar submetidos a um laboratório para análise? A Vigilância fará verificação de alegações colocadas nos rótulos?

Além de medidas de fiscalização e monitoramento, a intenção é de um sistema de notificação prévia.

Using Advanced Technology to Detect Adulteration of Edible Oils

Chia-Ding Liao, Ph.D, Taiwan Food and Drug Administration (TFDA)



“How safe is our food?” was the question that opened Chia-Ding Liao’s presentation about using advanced technology to detect adulteration of edible oils. Food safety is critical for public health as food borne diseases affect people’s health and well-being. Adulteration of food is a problem as informal food production and distribution systems are deeply entrenched at the community level in the world. A few incidents raised food safety concerns among consumers and policy makers globally.

Chia-Ding Liao gave some examples of global food fraud cases in the last years and their consequences. The 2008 Chinese milk scandal was a food safety incident that involved milk adulteration with melamine. Several babies died from kidney stones and other kidney damage and an estimated 294,000 babies were hospitalized.

The horse meat scandal in Europe revealed that several foods advertised as containing beef were found to contain undeclared or improperly declared horse meat—as much as 100% of the meat content in some cases. A smaller number of products also contained other undeclared meats, such as pork. The issue came to light in January 2013, when it was reported that horse DNA had been discovered in frozen beef burgers sold in several supermarkets.

Economically motivated adulteration of food is an important issue and a global problem facing producers and regulatory authorities. Adulteration costs the global industry several billion dollars every year, negatively impact public confidence in food producers and regulators, and can result in unfortunate public health consequences. Food fraud trends appear to be worsening these days. In recent years there was a rise in the number of fraud cases involving deadly adulterants, as well as an increase in fraudulent labeling and legal prosecution for food fraud.

Food fraud is a serious worldwide matter that must be tackled as it has serious financial and health related consequences. There are multiple ways of adulterating food products, including unapproved enhancements, dilution, substitution, mislabeling, non-disclosure and concealment. Among the top 10 most adulterated foods/ingredients reported by NCFPD and USP, oils are one of these products mentioned

in both lists. The presentation included data on different analytical techniques used to confirm food authenticity and detect frauds. These techniques include sensory, physicochemical, DNA-based, chromatographic and spectroscopic methods.

After this explanation, Chia-Ding Liao mentioned the most recent food safety incidents in Taiwan, highlighting the fact that most of these events were related to food fraud and that advanced instruments and technology were essential in addressing these issues. The specific cases happened in 2011, with the illegal use of the industrial plasticizer di (2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) as a food additive to replace palm oil in clouding agents. DEHP is used in food and beverage to improve the appeal/appearance. The DEHP concentration was about 600 ppm, much higher than the background level. It was detected accidentally in a powdered probiotics supplement during an anti-counterfeit drug monitoring project. TFDA developed the LC/MS/MS method for detecting several phthalate plasticizers in foods in a single run. In total, 877 final products were contaminated with plasticizers.

In 2013, TFDA announced some starch based products were contaminated with maleic anhydride. These contaminated and highly consumed Taiwanese foods included flat rice noodle, tapioca pearl, sweet potato ball and tempura. Chia-Ding Liao gave an overview of the action taken by TFDA in this specific case.

In another case mentioned, the Health Bureau of Chunghua inspected Chang-Chi company and found that their “100% pure olive oil” contained cottonseed oil and other cheaper vegetable oils. Besides, in order to make it look green, the company added an illegal use of component to make olive oil green, copper chlorophyll. It was very difficult to detect as there were no commercial standards and no reference method in the world. TFDA’s lab tried to purify the standard compound and use various instruments to detect and confirm copper chlorophyll in the oil.

Because of this process, TFDA was invited to attend the International Olive Council (IOC) chemistry experts meeting in Spain. IOC arranged an international ring test using the method developed by TFDA to test for copper chlorophyll in olive pomace oil, indicating the importance of this method.

The illegal dye in dried tofu incident was also another example of food adulteration in 2014. An inspection conducted on dried tofu in Hong Kong accidentally found that a well-known dried tofu brand in Taiwan used banned chemical agent dimethyl yellow. TFDA found that the source of the dye is from a company in Southern Taiwan that supplied the emulsifier for stabilizing the production of tofu skin, the main ingredient

in dried tofu, and to give the finished product a more shiny and smooth look. During TFDA’s examination, not only dimethyl yellow but also another unknown compound’s signal had been detected. After further purification and identification by high-resolution mass and NMR, that compound was identified as another illegal dye, diethyl yellow. This was the first time in the world that diethyl yellow was reported in foods.

In another example of technology used to detect food frauds, Dr. Chia-Ding Liao explained how 3-MCPD esters could be used as a target compound for the differentiation of extra virgin olive oil from refined olive oil in order to find adulterated cases. One of the most popular edible oils in the world, the high price of extra virgin olive oils (EVOO) has led to the widespread adulteration of olive oil. Along with this risk, there are also the challenges in identifying the grade of the olive oil. The quality of olive oil is generally based on sensory analysis by skilled tasters, a highly subjective method. The criteria outlined in “Codex standard for olive oils” (CODEX 2015) (e.g. free acidity) make it difficult to differentiate between refined and unrefined olive oils. Therefore, new methods are required to prevent the sale of low-priced refined oil as high-priced unrefined oil. Then he detailed the process through which 3-MCPD esters form during the deodorization step of oil refinement at high temperatures. Since the concentration of 3-MCPD esters should be higher in refined oils than in unrefined (extra virgin) olive oil, this means that 3-MCPD esters could potentially be used in the grading of olive oil.

The use of phytosterol as a target compound to identify edible animal fats adulterated with cooked oil was also mentioned by Chia-Ding Liao when talking about the gutter oil scandal in 2014, or illegal cooking oil. A Taiwanese trader added cooked oil to lard in order to reduce production. These adulterated lards were mostly used in street foods and night market foods. It caused great economic loss to catering industry, affected public health, and highlighted the importance of analytical methods which can reliably identify adulterated oils.

There are sanitation standards in place for edible oils and fats in Taiwan, but it is very difficult to identify both good and gutter oils. So many tests were done in order to look for compounds that were able to define animal fat and vegetable. It was found that, the contents of major phytosterols, including campesterol, b-sitosterol, and stigmasterol are not significantly affected by the oil refining process (Kochhar, 1983). Therefore, these phytosterols could potentially serve as target compounds to identify animal fats that have been adulterated with refined cooked oils. The objectives of this study were to (1) characterize phytosterol contents in homemade lards, commercial

lards, and lards that were inspected in the 2014 adulteration incident that occurred in Taiwan, and (2) evaluate the effectiveness of using phytosterol as a target compound to identify adulterated animal fats. In addition to other parameters, phytosterol is important to fight food adulteration.

Final Comments and Q&A session

Finally, Chia-Ding Liao ended his presentation answering questions from the audience, who wanted more details on the processes used to detect food frauds. He told the participant that although an ideal olive oil should be free of acid, this is not the only aspect analyzed by TFDA labs to define an ideal olive oil. Although still important, new effective ways to analyze olive oils are constantly being researched. Closing the presentation, he confirmed that inspections involving other products besides those illustrated are also in place and in constant evolution, but today the focus was mainly animal fat and its uses in edible oils.

Uso De Tecnologia Avançada Para Detectar Adulteração De Óleos Comestíveis

Chia-Ding Liao, Ph.D., Food and Drug Administration, Ministry of Health and Welfare (MHW), Taiwan

Dr. Liao representante do FDA em Taiwan explicou sobre a tecnologia que utilizam para detectar adulteração em óleos comestíveis. Comunicou que já publicaram 2 documentos no ano de 2017 sobre adulterações em azeites.

Iniciou sua fala ressaltando que a segurança alimentar é importante para a saúde pública e, portanto, os alimentos adulterados são um problema. Relembrou alguns casos ocorridos, como: o escândalo do leite chinês, em 2008, que foi um incidente de segurança alimentar envolvendo leite e fórmulas infantis adulterados com melanina, da indústria química, não sendo aprovado seu uso em alimentos. Muitos bebês desenvolveram pedras nos rins. Outro escândalo lembrado foi a utilização de carne de cavalo na Europa. Essa questão veio à tona em janeiro de 2013, quando foi descoberto DNA de cavalo em hambúrgueres congelados vendidos em vários supermercados.

O palestrante ponderou que a fraude alimentar é uma questão importante que os produtores de alimentos e autoridades regulatórias enfrentam. É um problema global que custa milhões de dólares todos os anos, impactando a confiança nos produtores de alimentos e seus reguladores e resulta em infelizes consequências à saúde. Atualmente, a tendência é de um aumento nos casos de fraudes alimentares. Nos últimos anos foram vistos situações com adulterantes em alimentos, bem como um aumento na fraude em rotulagens e processos judiciais por conta de alimentos.

Apresentou algumas definições de fraude alimentar. O FDA define como substituição ou adição fraudulenta o uso intencional de uma substância em um produto visando aumentar o seu valor aparente ou reduzir os custos de sua produção, para ganhos econômicos.

Já a União Europeia, apresenta que as leis não preveem uma definição reconhecida para fraude alimentar, apesar de um extenso quadro legal voltado para a segurança alimentar.

O Dr. Liao explicou que existem diferentes categorias de adulterações econômicas, como a substituição, a diluição, a reclassificação de um produto como outro, ocultação, etc.

Para a USP Food Fraud Database, o principal alimento adulterado é o óleo, os temperos estão em segundo lugar, seguidos pelo leite, mel (problema global), sucos de frutas, concentrados, frutos do mar, grãos e vinhos.

Diante destes fatos, os alimentos precisam ser autenticados e para isso existem técnicas analíticas usadas para identificar adulterações na maioria das categorias de alimentos, envolvendo análise sensorial, físico-química, baseada no DNA, métodos de cromatografia e espectrometria.

O Dr. Liao deu continuidade à sua palestra apresentando incidentes ligados a fraudes alimentares em Taiwan nos anos recentes. Em 2011, houve o caso dos alimentos plastificados, em que o uso ilegal do DEHP como aditivo alimentar para substituir o óleo de palma foi relatado. Em 2013, a fraude alimentar em que alguns fabricantes adicionaram anidrido maleico químico em amido modificado e em alimentos a base de amido, sem aprovação para uso em alimentos. Fabricaram macarrão de arroz, tapioca, bolas de batata doce, bolas de carne, tempurá, com modificação das suas propriedades físicas. O laboratório TFDA comunicou a imprensa em maio de 2013. Ainda em 2013, houve a fraude do azeite de oliva que continha óleo de algodão e outros óleos mais baratos em conjunto ao azeite de oliva. Além disso, ainda adicionaram um corante ilegal – a clorofila verde. Era muito difícil detectar essa fraude no óleo e não havia método de referência no mundo. O laboratório TFDA tentou purificar o composto por si só e usou vários instrumentos para detectar e confirmar o corante ilegal. O TFDA analisou centenas de amostras do mercado e detectou o corante.

Em 2014, houve o caso de fraude alimentar no tofu seco no Taiwan, com uso do corante ilegal amarelo dimetil para colorir o tofu. O Dr. Liao deu seguimento a sua fala e apresentou as pesquisas realizadas para identificação das adulterações ocorridas nos alimentos. As metodologias utilizadas para a detecção dos compostos adulteradores: identificação de ésteres de 3-MCPD para verificar adulteração em azeite de oliva extra virgem. Comentou que o alto preço do azeite de oliva, infelizmente, levou a sua adulteração generalizada. Ainda apresentou a identificação e a classificação dos azeites de oliva, do extra virgem ao óleo de oliva, suas diferenciações e o seu processamento até chegar ao extra virgem.

Ressaltou que existem desafios para a identificação de óleos de oliva, que geralmente é realizado por análise sensorial, método muito subjetivo. Além dos critérios do Codex serem difíceis para a diferenciação entre os óleos refinados e não refinados, ainda não foram planejados métodos analíticos efetivos. É necessário desenvolver um novo método para evitar a venda de óleo refinado de baixo preço como se fosse óleo não refinado de alto preço.

O Dr. Liao relatou que o laboratório descobriu um composto alvo – os ésteres 3MCPD – que poderia ser usado para a gradação de óleos de oliva por meio de uma metodologia radical desenvolvida. Ainda apresentou a preparação da metodologia e os procedimentos do experimento e relatou que as condições do 3MCPD foram otimizadas pelo laboratório.

Resumiu que o resultado é importante e bastante positivo e que a concentração de 3 MCPD em azeite extra virgem foi quase zero, e muito alta no óleo de oliva, sendo uma forma de diferenciar os azeites de oliva. O conteúdo aumenta com o efeito de aquecer o óleo no processo de refinamento, assim, pode ser usado na metodologia para os azeites de oliva.

Outra metodologia apresentada pelo Dr. Liao foi a do uso do fitosterol como composto alvo para identificar gorduras comestíveis adulteradas com óleo cozido. Relatou que a Ásia utiliza muito da banha para cozinhar alimento, como pães, doces, arroz frito, macarrão frito. Houve um escândalo de banha adulterada em alimentos que causou perda econômica e pôs em foco os métodos analíticos que pudessem detectar os óleos adulterados (o óleo *Gutter*: óleo de cozinha ilegal; reciclado a partir de óleo usado; reprocessado; adulterado).

A identificação da adulteração é difícil em óleo e nenhuma metodologia detecta esse óleo *Gutter*. Então, como é possível identificar a banha adulterada? O Dr. Liao informou que procuraram um composto para identificar óleo vegetal da banha. Como é difícil remover um óleo de outro, foram descobertos os fitosteróis, que em gordura aquecida são difíceis de serem retirados. Apresentou a metodologia para a banha investigada no escândalo em Taiwan e o experimento realizado. Como resultado, o conteúdo de fitosterol nas amostras de banha inspecionadas de empresas que foram declaradas culpadas de banha adulterada em 2014 foi maior que o encontrado em banha caseira, comercial e inspecionada de empresas que não foram declaradas culpadas de adulteração de banha.

O Dr. Liao considerou o resultado bastante positivo e analisou que as técnicas analíticas podem ajudar a segurança alimentar.

Perguntas e Comentários da Plateia

1) Em termos de adulteração, o azeite de oliva deve ser livre de ácido. O Sr. acredita que em lugares com desafios grandes de equipamentos poderia observar-se a acidez? Seria só isso necessário para a pureza de um azeite?

Descobrimos que se olhássemos o nível de acidez o resultado dos azeites extra virgem e o outros não era o suficiente. Tentamos olhar outros parâmetros, mas não é fácil diferenciar os diferentes tipos de azeite. Tentamos desenvolver outra forma efetiva de identificar como os ésteres se demonstravam maiores em refinados. Esse é um resultado bom na literatura e oferece um novo caminho científico

2) Existem outras categorias onde a adulteração pode ocorrer além das relatadas em Taiwan? Vocês poderia mencionar outras categorias dispostas no início da apresentação?

Outros países não usam. É um novo método analítico. Nossa proposta é útil e pode ser usada em conjunto.

Session 3

Emerging Fields and Methodologies

The Integration Of Emerging Data And Novel Methodologies To Support Risk Assessment Under Canada'S Chemicals Management Plan

Tara Barton-Maclaren, Ph.D., Manager, Risk Assessment Division; Existing Substances Risk Assessment Bureau, Health Canada, Canada

Dr. Maclaren started her lecture by giving an overview of the main subjects and informing that the priority settings under the CMP are identification of risk assessment priorities and NAM.

She acknowledged the teams she has been working with at the Existing Substances Risk Assessment Bureau (Matthew Gagné, Sunil Kulkarni, Qing Qui, Nicholas Trefiak, and Francina Webster), at the Environmental Health Science and Research Bureau (Andy Nong, Carole Yauk and Reza Farmahin) and at the US EPA NCCT (Russell Thomas, Grace Patlewicz, Prachi Pradeep, Kamel Mansouri and Richard Judson).

The speaker described the history of the Chemicals Management Progress Plan (CMP) in Canada, and what goals they plan to achieve until 2020:

- 1975: Environmental Contaminants Act
- 1988: Canadian Environmental Protection Act (CEPA)
- 1989: First Priority Substances List (PSL1)
- 1991: Domestic Substances List (DSL)
- 1994: New Substances Regulations for Chemicals and Polymers
- 1995: Second Priority Substances List (PSL2)
- 1997: New Substances Regulations for Organisms
- 1999: Canadian Environmental Protection Act (CEPA) – enacted
- From 1999 to 2006: Categorization
- 2006: Chemicals Management Plan 1
- 2011: Chemicals Management Plan 2

-2016: Chemicals Management Plan 3 – 2016

-Until 2020: Plan for sound management of chemicals

She mentioned that the CMP provides a plan for the assessment and management of four thousand and three hundred existing substances identified as priorities. This is Canada's approach to achieve the international goal for the management of chemicals by 2020.

Regarding the Canadian Environmental Protection Act (CEPA) from 1999, Dr. Maclaren outlined the risk assessment objectives. Those are protective of human health and the environment; incorporate weight-of-evidence and precaution as required under CEPA 1999; have a flexible approach that must be able to accommodate substances and groupings with varying amounts and types of information, emerging scientific knowledge and assessment approaches. The assessment methods must be adaptable to a range of substances from data poor (use of information from related chemicals), use of models, release and exposure estimates to data rich (use of information on differences in sensitivity between species, environmental monitoring data). Concerning the evolution of the CMP, Dr. Maclaren informed that it has rolled out in three phases, with each one of them being built on lessons learned in the previous phase.

Those phases were described in detail. From 2006 to 2011, Phase 1 was a challenging initiative. Then, risk assessment considered substance by substance and they used best available traditional toxicity data and QSAR modeling. There was a limited use of alternative approaches, which resulted in rapid screening of substances of low concern. One thousand and sixty four substances were used in this phase.

From 2011 to 2016, Phase 2 concerned substance groupings Initiative. The best available traditional toxicity data was used, and it expanded the use of alternative approaches (*In silico* and Read-across), and Aromatic Azo & Benzidine-based substances, Phthalates, moiety based approaches (Selenium) etc. There was Rapid Screening I, II, and Polymer Rapid Screening. In this phase, one thousand and seven hundred substances were used in the studies

From 2016 until 2020, Phase 3 encompassed the remaining priorities. A range of data availability (data rich to data poor) is used, many with limited data sets which will constitute an opportunity to integrate emerging data (for example, NAM) and novel approaches. ERC, TTC, Rapid Screening use limited general population exposure,

Polymer Rapid Screening II, BE/BM approaches. In Phase 3, there were studies on one thousand and five hundred substances.

Dr. Maclaren informed that they are moving towards integrating NAM globally and described the process, as follows. From 2007 to 2012, foundational reports have recommended a shift in toxicity testing and risk assessment. Those reports were the NAS Toxicity Testing in the 21st Century (NRC, 2007), the CCA Integrating Emerging Technologies in Chemical Safety Assessment (CCA, 2012) and the ECETOC Intelligent Testing Strategies in Ecotoxicology (ECETOC, 2007). Data generation, model development and the ToxCast and Tox21 programs have collectively tested over 8000 chemicals in high-throughput screening assays. From 2013 until the present date, efforts are in course for practical implementation, focused on NAM's practical implementation. The efforts mentioned by Dr. Maclaren are: OECD IATA Case Studies Project, European SEURAT-1 Project, ECHA New Approach Methodologies in Regulator Science Work Shop (April 2016), EPA Accelerating Risk Assessment Workshop (September 2016) and EPA EDSP Bioactivity Model Implementation.

Dr. Maclaren presented a collaborative case study between Health Canada (HC) and U.S. EPA, regarding CMP Substituted Phenols. The objectives of the study were the investigation of the new approach methodologies utility to support priority setting and risk assessment. Also, of the utility of combining new approach methodologies in an IATA-based hazard characterization in order to address data poor substances. She outlined several key elements investigated by the case study and divided the description in two parts.

In Part 1, systematic approaches were used to identify valid source analogues through the exploration of QSARs' utility and HTS data. The objective was to support IATA-based hazard characterization to substantiate analogue selection for *in vivo* data read-across of estrogenicity, and preliminary weight-of-evidence of estrogenicity activity for CMP Substituted Phenols.

In Part 2, the bioactivity exposure ratio for priority setting and assessment was explored. The bioactivity exposure ratio (BER) was compared with traditional margin of exposure (MOE) techniques in order to examine the utility of HTS data, to predict potential level of concern for human health effects for potential use in priority setting and risk assessment

The scientist described risk assessment under Canada's Chemicals Management Plan (CMP) and the approaches of the Risk Assessment Toolbox. Type 1 approach addresses the substance and group with a science-based policy response, and is used when regulatory assessment conclusion under s.64 of CEPA 1999 is not suitable. Examples include reference to a better placed program (for example, foods); documentation of previous action under CEPA 1999. Type 2 approach addresses substances using a broad-based approach, often based on low potential for exposure and conservative scenarios. Those substances do not meet criteria under s.64 and examples include rapid screening, threshold of toxicological concern type. Type 3 approach shows 3 subdivisions. Type 3.1, which addresses the substance/group with a reduced amount of effort for streamlined hazard and/or exposure analysis. Examples include use of international hazard characterizations, use of biomonitoring data and qualitative assessment. Type 3.2 refers to substance/group that requires *de novo* risk assessment. In Type 3.3, complex assessment is required for the substance/group that may require cumulative assessment approach.

Dr. Maclaren outlined details of the case study. It consisted of a group of twenty-two substituted phenols to used under CMP Phase 3. Nine of these substances are considered data poor and lack traditional *in vivo* toxicity data. Certain substituted phenols are high volume substances of widespread use, and have the potential for direct exposure through consumer products. A human health related concern with phenols is that they can have the potential to be estrogenic. The group of CMP phenolic compounds contain substituents at various positions relative to the hydroxyl group, and they are anticipated to have an impact on the estrogenic potential and potency.

In Part 1, IATA Based Hazard Characterization, objectives are the selection of target chemicals (substituted phenols), and the identification of source analogues and data compilation on estrogenic potential and to estimate oral equivalent dose (OED). In Step 1, phenols were extracted from various international inventories and an aggregate pool of phenol chemicals was made (~3700). In Step 2, two complementary approaches for analogue identification were used. In Step 3, data were organized into a matrix and were similar to levels 1-3 of the OECD Conceptual Framework for Testing and Assessment of Endocrine Disrupters. Level 1 refers to existing data and *in silico* approaches. Level 2 refers to *in vitro* screening assays. Level 3 refers to *in vivo* screening assays. Dr. Maclaren explained that this IATA was performed with a dual purpose. The first one was the provision of support for the hypothesis regarding estrogenicity. Using a horizontal, inter-chemical comparison (for example,

read-across) the activity calls were found to be Active 4-tert-butylphenol and Inactive 2,4-di-tert-butylphenol and octabenzene.

Dr. Maclaren informed that these outcomes were consistent with the proposed hypothesis that non-hindered phenols are expected to be potentially estrogenic, whereas hindered phenols are not. The second purpose was to build confidence in the use of data from alternative methods. Using a vertical or intra-chemical comparison of data tabulated from both traditional and alternative sources, confidence was built for the use of alternative methodologies in risk assessment using estrogenicity as an example.

In Part 2, called Exploring HTS for Priority Setting and Assessment, HTS data was used to predict potential level of concern for human health effects in priority setting or risk assessment, a Bioactivity Exposure Ratio (BER) approach, which uses *in vitro* bioactivity extrapolated to an applied dose through IVIVE and compares it against an exposure estimate. The magnitude of the BER could be used as method for prioritizing substances for either additional data gathering or candidates for higher tier risk assessment. It also envisioned that where the BER exceeds a large cut-off, the approach could serve as a broad-based assessment approach consistent with a Type 2 approach within the CMP risk assessment toolbox. Deriving the BER - CAS RN 98-54-4, provides a valuable metric linking activity of a substance to the estimated human exposure of that substance. The magnitude of the BER promises to be a useful indicator of the potential for concern arising from the detection of positive responses, which can be integrated into decision-making.

Retrospective Analysis of CMP screening risk assessments shows that the survey included 2500 chemicals previously assessed or currently under assessment in the CMP. 32 chemicals were found to have both high throughput screening (HTS) and high throughput toxicokinetics (HTTK) data available from the iCSS ToxCast™ Dashboard (EPA 2015).

Dr. Maclaren referred to the research on Toxicogenomics for Priority Setting and Assessment, from Dr. Carole Yauk, from the Mechanistics Studies Division, Environmental Health Science and Research Bureau, Health Canada. She mentioned some promising applications for toxicogenomics in risk assessment, such as Healthy Environments and Consumer Safety Branch; WAQB/Water; WAQB/Air; NSACB; ESRAB; CSD; CCRPB; Health Products and Food Branch; BGTD; FD; MHPD; TPD; PMRA; HED.

While studying toxicogenomics, the question on how to guide the interpretation and translation of data into regulatory applications came up. There is a lot of activity regarding large gene lists and complex analyses and interpretation

Regarding research at Health Canada, Dr. Maclaren informed that here is a lot of international and internal activity in the area of predictive, mechanist and quantitative toxicogenomics. The predictive area uses genomic changes to predict hazards, mode of action, or toxicological outcome. The mechanistic area helps to define detailed genomic changes in biological pathways and networks that can lead to toxicity (toxicity pathways). The quantitative area determines the doses at which the system or specific toxicity pathways begin to be perturbed; develops tools and case studies to demonstrate application (carbon black nanomaterials, benzo(a) pyrene, furan, acrylamide); guidance and frameworks (technical guide for application in human health risk assessment and OECD reporting frameworks).

Dr. Maclaren showed the quantitative toxicogenomics, which is an example of tools development. It is a dose-response analysis that is analogous to conventional approaches. Using high-throughput analytical tools, benchmark dose modeling is conducted on every single gene that exhibits a response. The genes are then assigned to their pathways or networks for POD derivation. Identification of point of departure - lowest pathway BMD provides a reasonable estimate of apical effects.

Dr. Maclaren said that researches are coming to a point where a simplified pipeline is a reality. It will evolve from large gene lists, to predictive TGx signature linked to MoA or phenotype, which will make possible to identify the transcriptomic point of departure and, finally, predict acceptable exposure level.

Dr. Maclaren recognized that there are challenges and stated that they are open and willing to increase their expertise through collaboration with other sectors, trying to get this large cloud of information and use it in order to share information. There are continuous efforts towards capacity building through data accessibility and sharing; partnerships; technical workshops and training sessions with international experts; data science expertise, and data analysis tools to address regulatory questions. It is also important to demonstrate and collaborate through the interpretation of new data for use in regulatory applications, case studies, QSAR validation, and OECD leadership. Communication and consultation is performed with the CMP Science Committee, Health Canada Advisory Board, invited presentations, participation on international committees, peer reviewed publications and multi stakeholder engagement.

The scientist described the challenges and made some considerations about each one of them:

Challenge 1: The acceptance of novel approaches for regulatory application (validation). Considerations: no legislative or policy restrictions that explicitly challenge accepting alternative methods in lieu of traditional studies. Validation is an implicit barrier to acceptance and “fit for purpose” approach is based on legislative mandates.

Challenge 2: The lack of harmonized guidelines, strategies or frameworks; lack of high quality data and data accessibility; uncertainty, lack of expertise. Considerations: standardized methods and interpretation to increase transferability and transparency (for example. Technical guide for applications Bourdon-Lacombe et al. (2015) Reg. Tox. Pharm. 72:292-309); consistent reporting (improved tools and templates); analytical frameworks to guide application.

Challenge 3: Lack of high quality data and data accessibility. Considerations: limited chemical specific data; new approach needed to handle large testing universe (reduced cost, higher throughput); multistakeholder engagement required; data sharing agreements; infrastructure/ bioinformatics.

Challenge 4: Uncertainty. Considerations: necessary to capture and communicate new and different uncertainties; increase awareness and transparency; multistakeholder engagement required.

Challenge 5: Lack of expertise. Considerations: need to strengthen skill sets of risk assessors (e.g. data science, alternative methods); provision of better data integration tools; engagement across stakeholder groups.

Dr. Maclaren finished her lecture recommending the Chemicals Substance Website, for further information: **www.chemicalsubstanceschimiques.gc.ca**

In order to receive the latest news, subscriptions can be done at:

<http://www.chemicalsubstanceschimiques.gc.ca/listserv/index-eng.php>

A integração de dados emergentes e novas metodologias para suporte da Avaliação de risco no âmbito do Plano de Gestão de Produtos Químicos do Canadá

Tara Barton-Maclaren, Ph.D., Gerente da Divisão de Avaliação de Risco Gabinete de Avaliação de Riscos de Substâncias Existentes, Saúde do Canadá, Canadá.

A palestra iniciou com Dra. Maclaren apresentando uma visão geral dos principais temas e assuntos abordados pelo Plano de Gerenciamento de Produtos Químicos (CMP) no Canadá. O CMP é uma iniciativa do Governo do Canadá destinada a reduzir os riscos associados aos produtos químicos. O plano baseia-se em iniciativas anteriores, avaliando os produtos químicos utilizados no Canadá e tomando medidas contra substâncias químicas que são prejudiciais à saúde humana e/ou ao meio ambiente. A palestrante ressaltou que os produtos químicos são parte da vida cotidiana, essenciais para a economia, comunidades e casas. Enquanto eles fornecem benefícios, também podem ter efeitos nocivos se não forem devidamente gerenciados.

Dra. Maclaren esclareceu sobre os principais objetivos futuros do CMP e explicou que a próxima fase (Fase 3), lançada em maio de 2016, abordará os 1.550 produtos químicos prioritários remanescentes dos 4.300 produtos químicos originais identificados como prioritários durante a categorização. Segundo ela, o Ministro da Saúde e o Ministro do Meio Ambiente e das Mudanças Climáticas comprometeram-se a abordar esses produtos químicos até 2020.

Em relação à Lei Canadense de Proteção Ambiental de 1999 (CEPA), Dra. Maclaren salientou que esta apresenta uma ampla gama de regulamentos, abrangendo diferentes tipos de atividades, produtos químicos e emissões. Outros instrumentos amparados pela CEPA são importantes para regulamentos que incluem diferentes tipos de avisos, diretrizes, acordos e códigos. O objetivo da CEPA é contribuir para o desenvolvimento sustentável, atendendo às necessidades da geração atual sem comprometer a capacidade das gerações futuras de suprir às suas próprias necessidades. A palestrante enfatizou que, no âmbito da avaliação dos riscos, a CEPA visa proteger o meio ambiente e a saúde humana dos riscos que as substâncias apresentam, incluindo as novas substâncias para o Canadá a partir 1987, bem como os produtos químicos em uso antes de 1987 (substâncias existentes). A avaliação de substâncias novas e existentes é a responsabilidade conjunta da Health

Canada (HC) e da Environment and Climate Change Canada (ECCC). Ainda sobre a avaliação de riscos, a Dra. Maclaren relatou que a CEPA têm uma abordagem flexível que deve ser capaz de incluir substâncias com diferentes quantidades e tipos de informações. Sendo assim, os métodos de avaliação devem ser adaptáveis a uma variedade de substâncias, mesmo que contenham uma base precária de dados (uso de informações de produtos químicos relacionados).

No que diz respeito à evolução do CMP, a Dra. Maclaren informou que se desenvolveu em três fases, sendo cada uma delas construída com base nas experiências adquiridas na fase anterior. A palestrante descreveu as fases como:

- Fase 1: desenvolvida de 2006 a 2011, foi considerada uma fase de muitos desafios visando a aquisição de recursos, o estabelecimento de processos e avaliação das prioridades. Esta fase buscava uma avaliação de risco considerando substância por substância, utilizando as melhores fontes tradicionais de dados de toxicidade disponíveis e modelagem das Relações Quantitativas entre a Estrutura e Atividade (QSAR). O uso de abordagens alternativas foi limitado, o que resultou em um rastreio rápido de substâncias de baixa preocupação.

-Fase 2: realizada durante os anos de 2011 a 2016, envolveu a iniciativa de agrupamentos de substâncias com base em semelhanças estruturais ou funcionais. Os grupos foram montados baseados em considerações relacionadas à avaliação de risco e eficiência de gerenciamento de risco, à capacidade de apoiar decisões de substituição de substâncias, ao cronograma de ações internacionais e ao envolvimento das partes interessadas. Foram avaliadas novas substâncias químicas de interesse, utilizando os melhores dados de toxicidade tradicionais disponíveis e ampliando o uso de abordagens alternativas (in silico e Read-Across) abordagens baseadas em metais (selênio), etc.

-Fase 3: pretende ser desenvolvida de 2016 até 2020, realizando avaliações de risco das prioridades remanescentes e, conforme necessário, acompanhar as ações de coleta de informações ou de gerenciamento de risco.

A palestrante seguiu a apresentação informando que o Canadá está se movimentando para integrar globalmente o NAM. Segundo a Dra. Maclaren, de 2007 a 2012, os relatórios fundamentais recomendaram uma mudança nos testes de toxicidade e avaliação de risco. Esses relatórios foram o Teste de Toxicidade NAS no século 21, o CCA Integrando Tecnologias Emergentes na Avaliação de Segurança Química

e as Estratégias de Teste Inteligente ECETOC em Ecotoxicologia. A geração de dados, o desenvolvimento de modelos e os programas ToxCast e Tox21 têm testado coletivamente mais de 8.000 produtos químicos em ensaios de rastreamento de alto rendimento. Desde 2013, os esforços estão em curso para a implementação prática, focada no NAM. Como exemplo, foram citados: Projeto de Estudos de Casos IATA da OCDE (Organização para Cooperação e Desenvolvimento Econômico), Projeto SEURAT-1 Europeu, Metodologias de Nova Abordagem da ECHA (Agência Química Europeia) em Setor de Ciência Regulatória, Workshop de Avaliação de Aceleração de Risco da EPA (Agência de Preservação Ambiental dos EUA) e Implementação do Modelo de Bioatividade EDP da EPA.

A Dra. Maclaren apresentou um estudo de caso colaborativo entre a Health Canada e a EPA, em relação à substituição de fenóis realizada pelo CMP. Os objetivos do estudo foram a investigação da nova metodologia de abordagem para apoiar a definição de prioridades e avaliação de risco. Além disso, a utilidade de combinar novas metodologias em uma caracterização de perigo baseada nas IATA (Abordagens Integradas de Testes e Avaliação), a fim de abordar as substâncias que carecem de dados. Ela delineou vários elementos-chave investigados pelo estudo e dividiu a descrição em duas partes.

Na Parte 1, caracterização de perigo baseada nas IATA, os objetivos são a seleção de substâncias químicas alvo (fenóis substituídos), a identificação de fontes de análises, compilação de dados sobre o potencial estrogênico e estimar a dose equivalente oral (OED). A Parte 2 buscou explorar o chamado Rastreio de Alto Rendimento (HTS) para configuração de prioridade e avaliação de risco. Os dados de HTS foram utilizados para prever o potencial nível de preocupação com os efeitos à saúde humana. A análise de triagem das avaliações de risco do CMP incluiu 2500 produtos químicos previamente avaliados ou atualmente em avaliação no CMP. Descreveu-se que 32 produtos químicos possuem dados de triagem de alto rendimento (HTS) e toxicocinética de alto débito (HTTK).

Em seguida, a Dra. Maclaren mencionou a pesquisa Toxicogenômica para Configuração e Avaliação de Prioridades, da Dra. Carole Yauk, da Divisão de Estudos de Mecanismos do Departamento de Ciências e Pesquisa em Saúde Ambiental e Saúde do Canadá citando algumas aplicações promissoras para a ciência toxicogenômica na avaliação de riscos. A palestrante ressaltou que a evolução dos estudos de toxicogenômica levantou a questão de como orientar a interpretação e a tradução

de dados em aplicações regulatórias, visto que, as análises e interpretações são complexas.

A Dra. Maclaren informou que existe uma grande atividade na área de pesquisas de toxicogenômica preditiva, mecanicista e quantitativa no Canadá. A área preditiva usa mudanças genômicas para prever riscos, modo de ação ou resultados toxicológicos. A área mecanicista ajuda a definir mudanças genômicas detalhadas nas vias e redes biológicas que podem levar à toxicidade (vias de toxicidade). A área quantitativa determina as doses nas quais o sistema ou as vias de toxicidade específicas começam a ser perturbadas. Estes estudos desenvolvem ferramentas para aplicação e uso da toxicogenômica.

Finalizando a apresentação, a palestrante reconheceu que há desafios e afirmou que o governo canadense está aberto e disposto a aumentar seus conhecimentos através da colaboração com outros setores, buscando alimentar a grande nuvem de informações e usá-la de maneira compartilhada. Segundo a Dra. Maclaren, existem esforços contínuos para a capacitação do corpo técnico, através da acessibilidade e compartilhamento de dados, parcerias, oficinas técnicas e sessões de treinamento com especialistas internacionais para abordar questões de regulamentação.

Em suas considerações finais, ela afirmou que os grandes desafios do setor regulatório estão relacionados a fatores como falta de aceitação de novas abordagens para aplicação regulatória; escassez de diretrizes, estratégias ou quadros harmonizados de dados; incertezas e falta de dados de alta qualidade; e dificuldade de acesso aos estudos existentes. A palestrante acredita que o trabalho cooperativo, a aproximação das diversas partes envolvidas e o desenvolvimento das pesquisas serão as soluções que irão alavancar a evolução do setor.

A*Star Singapore: Innovating Alongside Regulators For Global Impact

Kenneth Lee, Ph.D., Senior Director, Agency for Science, Technology & Research (A*STAR), Singapore
Lit-Hsin Loo, Ph. D., Assistant Professor, Bioinformatics Institute, Agency for Science, Technology of Research (A*STAR), Singapore

Dr. Lee thanked the organizers for the opportunity of participating at the GLOBAL Summit. He began his lecture offering an overview of Singapore as the sixth largest economy in the world, third in Asia, fifth largest by 2020 (projected), with regional GDP growth rate higher than global average, 5.6 million population.

In brief, A*STAR is Singapore's lead government agency for economic oriented R&D. Dr. Lee believes that one of their strengths is the attempt to bring a multidisciplinary approach in what they do. There are eighteen research institutes spanning life sciences, physical-chemical sciences and engineering; more than four thousand and five hundred scientists, engineers and technical support staff from sixty countries; more than two thousand and eight hundred papers published a year; more than two hundred and seventy patents filed a year; above one thousand and seven hundred industry projects a year; over two hundred licenses and thirteen startups a year. Dr. Lee stressed that A*STAR advances science and develops innovative technology to further economic growth and improvement of lives. Its strength is the agility in integrating from a deep pool of scientific capabilities across Singapore. This collaboration helps the creation of industry-relevant programs such as the Skin Research Institute of Singapore, Biotransformation Innovation Platform, Innovations in Chemical and Food Ingredients Safety, Food Structure Engineering for Nutrition and Health. Dr. Lee states that he thinks of the institute as their verticals, because they draw from them and the universities. Therefore, it is necessary to build some horizontal programs in food and chemicals.

Dr. Lee listed various reasons why Advancing Safety Science is so important to Singapore. Many foreign companies have established facilities there and created numerous jobs for scientists. Brand owners, ingredients innovators and innovative small companies can build a global hub for product development and deployment. Efficient, human-relevant methods are required to assess safety of chemicals essential to modern life, and find out which can be a risk and this is an investment in a sustainable future.

Regarding regulatory excellence in South East Asia, Dr. Lee outlined some successful moves, such as the construction of a strong science base to underpin regulatory excellence; adoption and acceleration of alternative methods by partnering regulatory agencies in international case studies to validate novel approaches; addressing scientific and technical gaps in partnership with industry, regulatory agencies and 3Rs organizations; establishing a regulatory framework to facilitate product speed to market while protecting human health.

Dr. Lee noted that Singapore has a current focus on health care, but hope to expand the chemicals. He presented the Center of Regulatory Excellence (CORE), which was the first center dedicated to promote regulatory innovation with excellence in Asia. It was established in November 2014. The Center's mission is to help establish regional platforms and networks to build competencies, enhance collaboration and promote thought leadership in innovative regulatory science and policy within national regulatory agencies, industry and academia. CORE's motto is "Enabling regulatory excellence, improving lives". The work is based on converging needs from National Regulatory Agencies, Industry and Academia through a focus on regulatory science, policy innovation, development of regulatory talent and establishment of regulatory networks.

The Chemical Safety Program brought innovations and its strengths can be show in different aspects. The scientists are working with the industry and have a great partnership with EPA. The program integrates toxicokinetics and toxicodynamics, computational biology and chemistry; *in vitro* models, immunology, skin and lung biology; omics; microfluidic and microeletronic systems; machine learning and big data analytics. It also integrates unique technologies, such as high-throughput phenotypic profiling; CETSA; chemogenomics platform; CLICK and virtual dockig platform. CORE also helps engage industry partners across multiple sectors (for example, P&G, Coca Cola, Unilever); regulatory agencies (United States Environmental Protection Agency, European Chemicals Agency, Health Canada, HSA, Agri-Food and Veterinary Authority of Singapore, European Food Safety Authority) and 3Rs Organizations (NC 3Rs – National Centre for the Replacement, Refinement and Reduction of Animals in Research). The program also delivers methods to assess safety, such as in systems that are more relevant to toxicity in humans, that are capable of distinguishing the action modes of related chemicals, and combinations of chemicals so that real-life exposure can be better assessed and that are more rapid, efficient and cost- effective than at present.

Dr. Lee highlighted on-going collaborations with the U.S. Environmental Protection Agency (EPA) to address current gaps in toxicity testing, including projects focused on organ-specific and developmental toxicity. In an EPA-led international case study, they are collaborating with Health Canada, ECHA, and EFSA to examine the utility of *in vitro* bioactivity data as a conservative estimate of point-of-departure for chemical risk assessments. *In vitro* bioactivity data for kidney, liver, and lung toxicity will be generated using A*STAR's High-throughput *in vitro* Phenotypic Profiling for Toxicity Prediction (HIPPTox) platform, an imaging and machine learning-based technology for automated quantification and analysis of cellular phenotypes. The results will be analyzed alongside *in vitro* bioactivity and toxicokinetic data, as well as exposure and point-of-departure information from the collaborating agencies. This international case study will help to accelerate the pace of human health risk assessments by informing future applications of new alternative approaches in regulatory decision-making.

Dr. Lee informed that he will share a technology that is developed at A*STAR, the Phenotypic Profiling, which is conceptually similar to "gene expression profiling. It measures large numbers of unbiased phenotypic features, selects the most "discriminative" feature subset, builds and evaluates computational models. Dr. Lee emphasized that he thinks it is very important to distinguish what is phenotypic profiling and high content analysis are. Phenotype Profiling uses very large numbers of measured phenotypic features and they are designed and selected automatically, based on machine-learning algorithms. In this case, modes of action do not need to be defined a priori and can discover novel toxicity MoAs.

High Content Analysis uses small numbers of measured phenotype features, which are designed and selected manually, based on known or expected toxicity mechanisms. Modes of action need to be defined a priori and can't discover novel toxicity.

At this point, Dr. Lee introduces Dr. Lit-Hsin Loo.

Dr. Loo starts his lecture outlining his main activities as a Principal Investigator at the Bioinformatics Institute (BII), A*STAR, Singapore. He is leading an interdisciplinary team of scientists developing *in vitro* cell-based and computational models for predicting the toxicity and/or targets of chemical compounds with diverse or unknown structures. His team has developed novel image-based cellular phenotypic profiling methods and tools that led to the first high-throughput and predictive *in vitro* platform for nephrotoxicity prediction. This work has received the Lush Prize (Science Award) from the U.K. in 2016. His team is currently focusing on developing predictive *in vitro*

models for pulmonary and hepatic toxicities, and other next-generation alternative methods for toxicity testing and safety assessments.

Regarding the application to predicting nephrotoxicity, Dr. Loo explained that the cell type selected were the proximal tubule cells, responsible for reabsorption of water and solutes, metabolism and excretion of xenobiotics. They have compounded a list for model training and testing, including forty-four reference chemicals and from that, they identified twenty-four toxic groups of nephrotoxins known to be directly toxic to PTC, based on published human/animal *in vivo* evidence and known hepatotoxic compounds. The other group was composed by “Non-PTC-toxic” Group: twelve nephrotoxins not known to directly damage PTC and eight non-nephrotoxic compounds.

In the “PTC-Toxic” Group the substances were Antibiotics/Antivirals (Cephaloridine, Cephalosporin C, Cephalothin, Gentamicin, Puromycin, Rifampicin, Tenofovir, Tetracycline); Chemotherapy drugs (5-Fluorouracil, Cisplatin); Immunosuppressants (Cyclosporin A, Tacrolimus); Herbs (Aristolochic Acid); Industrial chemicals/ Coloring agents (Arsenic(III) oxide, Bismuth(III) oxide, Cadmium(II) chloride, Copper(II) chloride, Germanium(IV) oxide, Gold(I) chloride, Lead(IV) acetate, Potassium dichromate); Herbicides (Paraquat) and Mycotoxins (Citrinin, Ochratoxin A). The substances in “bold” are known hepatotoxic chemicals.

In the “Non-PTC-toxic” Group, the substances were twelve nephrotoxins not known to directly damage PTC: Antibiotics/Antivirals (Ciprofloxacin, Lincomycin, Valacyclovir, Vancomycin); Anti-fever drugs (Acetaminophen, Ibuprofen, Phenacetin); Industrial chemicals (Ethylene glycol, Lithium chloride); Insecticide (Lindane); Other drugs (Metformin, Furosemide). They also studied eight non-nephrotoxic compounds: Drugs/hormones (Acarbose, Dexamethasone, Hydrocortisone, L-DOPA, Melatonin, Triiodothyronine); Antivirals (Ribavirin); Industrial chemicals (Glycine). The substances in “bold” are known hepatotoxic chemicals.

Dr. Loo informed about distribution patterns of stained dyes. This study was performed in collaboration with Dr. Daniele Zink (IBN, A*STAR). Non-toxic compounds used were Dexamethasone and water. Toxic compounds used were Arsenic Oxide, Cephalothin, Paraquat, Potassium Dichromate, Tetracycline, Bismuth Oxide, Cadmium Chloride, Gold Chloride. Human proximal tubule cells were stained with nuclear (DNA), cytoskeleton (F-actin), and DNA damage (γ H2AX) markers.

Regarding machine learning to identify the most predictive toxicity markers and models, the key findings were that γ H2AX is more predictive of nephrotoxicity than RelA and many nephrotoxic compounds induce a DNA damage response in human kidney cells. Initial models had one hundred and twenty-nine features based on DNA, actin and RelA in HPTC, four features based on DNA and actin only (78% accuracy). The DNA features appeared to indicate a DNA damage response and RelA has been replaced with γ H2AX, and the analysis has been repeated. Final models had one hundred and twenty-nine features based on DNA, actin, and γ H2AX in HPTC and HK-2. Five features were based on DNA, actin, and γ H2AX in HK-2 (89% accuracy).

Dr. Loo informed that they extended to lung and liver toxicity models to predict pulmonary toxicity of thirty-three soluble xenobiotics developed. Preliminary results were 89% balance accuracy, 84% sensitivity, and 94% specificity. They compared two different immortalized human lung cell lines, BEAS2B and A549. There is no inter-individual variability commonly observed in primary human lung cells problem and it can be easily stored and expanded for large-scale experiments in future. Together with γ H2AX, they stained the cells with three other fluorescent markers. Regarding DNA and Whole Cell stain, they monitored early and late phenotypes of apoptotic cells (condensation or fragmentation of chromosomes), blebbing or rupture of plasma membranes, Phalloidin = stain actin filaments (cytoskeleton is key event during repair of lung epithelial cell injury). Both cell lines show distinct phenotypes.

As for discovering toxicity modes-of-action, Dr. Loo mentioned ‘unbiased’ approaches that can identify molecular initiating events (MIEs) and modes of action of chemicals. Phenotypic profiling (HIPPTox) rapidly characterizes large numbers of chemicals and identify novel toxicity markers and optimum experimental conditions. Protein Target Identification Cellular Thermal Shift Assay (CETSA) identifies potential targets of the chemicals (including metabolites!) at the proteomic level. Toxicity Pathway Identification - RNA expression profiling was used in order to identify activated or de-activated molecular pathways at the genomic level.

Dr. Loo also described an international case study on Point of Departure (POD) estimation with the objective of establishing a pathway towards regulatory acceptance. The case study is based on all the one thousand Toxcast chemicals. This study had the collaboration of other agencies. EPA researched *in vitro* bioactivity and high throughput toxicokinetic (HTTK) assays and data; A*STAR researched *in vitro* phenotypic profiles of human liver, kidney, and lung cells. EPA, ECHA, EFSA, Health Canada produced a chemical list with estimated PoD and exposure levels. A*STAR

focused on sixty-four chemicals of interest: Benzones (Octabenzene, Benzophenone), Carbamates (Bendiocarb, Oxamyl, Carbaryl, Chlopropham, Fenoxycarb), Conazoles (Difenoconazole, Fenbuconazole, Cyproconazole, Triadimenol, Propiconazole), Genols (Methyleugenol, Eugenol), Neonicotinoids (Thiamethoxam, Thiachloprid, Imidacloprid, Acetamiprid, Clothianidin), Organochlorides (p,p'-DDT, Mirex, Lindane, Chlorothalonil, Pentachloronitrobenzene), Organophosphates (Phorate, Diazinon, Methyl parathion, Chlorpyrifos, Chlorpyrifos-methyl, Malathion, Bensulide, Trichlorfon), Parabens (Butylparaben, Propylparaben, Methylparaben), Phenols (2,2'-Methylenebis(ethyl-6-tert-butylphenol), Pentachlorophenol, 4-(1,1,3,3-Tetramethylbutyl)phenol, Phenol, Bisphenol A, Resorcinol, 2,6-Di-tert-butylphenol, 3,3',5,5'-Tetrabromobisphenol A), Phenoxies (Diclofop-methyl, 2,4-Dichlorophenoxyacetic acid, 2,4-DB, Triclosan, MCPA, Fluroxypyr), Phthalates (Dimethyl phthalate, Diallyl phthalate, Dioctyl phthalate, Bis(2-ethylhexyl) nonanedioate, Dibutyl phthalate, Di(2-ethylhexyl) adipate, Benzyl butyl phthalate, Diethyl phthalate, Dibutyl hexanedioate), Pyrethroids (Cyfluthrin, Fenpropathrin, S-Bioallethrin, Permethrin), Xanthines (Theophylline, Caffeine). The overall goal of the study is to check if *in vitro* bioactivity can be used as a conservative estimate of point of departure (PoD) for chemical safety assessment.

The objective of A*STAR's sub-study are: comparing ADEs based on HIPPTox or ToxCast (advantages of deriving PoDs based on complex and high dimensional *in vitro* bioactivity data); Comparing across highly relevant chemical classes, as for example, Parabens (preservatives), phthalates (plasticizers), benzophenones (sun screens), eugenols (perfumes) and xanthines (food/beverages); Comparing within chemical classes (chemicals with related structures but diverse PoD values).

As for the partnership with EPA, Dr. Loo explains that they are bridging toxicology expertise and unique A*STAR technologies to address scientific gaps. Studies regarding the kidney, intend to predict the effects of environmental toxicants on the human kidney in an efficient and accurate way. HTP phenotypic profiling platform is expected to predict nephrotoxicity through automated analysis of microscopy images; it tests much larger numbers of compounds at a lower cost.

Regarding the liver, studies intent to improve predictive accuracy by using more physiologically relevant cell culture models. Overcome limitations in existing 2D model tests by using A*STAR's 3D liver models and NCCT's computational tools to identify novel predictive biomarkers of human liver toxicity. Approximately 100 compounds were selected using machine learning from ToxCast for testing.

On the developmental side, scientists intend to understand the role of microglia in BBB formation and predict how chemicals affect the developing brain. A better understanding of biology is key to greater predictivity. A*STAR's *in vitro* model generates human fetal macrophages from iPSCs to examine mechanisms by which macrophages modulate blood-brain barrier establishment and predict how toxic molecules may affect brain development.

Dr. Loo stated that advancing safety science is a major challenge for society and industry. He described it as a global responsibility that includes Asia. He gave examples on collaborating industry to accelerate innovation, and mentioned tools such as 3D biophysical model to predict allergenic potential of proteins from their sequence with superior performance versus old prediction rules and new algorithms (this tool will be publicly accessible). There are other efficient methods to image and characterize the effects of particulate compounds to human lung cells such as phenotypic profiling of the effects of particulate compounds under the Air-Liquid-Interface (ALI) condition required for aerosol-based particle dosimetry. Novel machine learning approach to predict hormone receptor binding affinity brings reliable prediction of endocrine-disrupting ability of molecules leeching from packaging material, shortening development time for new packaging.

Their strategy for development of predictive models uses *in vitro* human cell model, reference chemicals with human toxicity information, Predictive MoA marker and Generalizable computational model. Those models have high accuracy due to systematic evaluation of the predictivity of *in vitro* cell models, modes-of-action (MoA) markers, and computational models and high efficiency due to high-throughput, cost-effective, and reproducible conditions.

An on-going survey is studying the predicting of human nephrotoxicity of environmental and industrial chemicals in ToxCast. Its chemical library has been tested in approximately four hundred assays, but none of them covers nephrotoxicity. In collaboration with EPA, we are applying our nephrotoxicity models to the entire ToxCast chemical library and the generated data will be publicly available and incorporated into the EPA ToxCast database/web portal.

Another on-going research is an international case study on the usage of *in vitro* bioactivity as a conservative estimate of POD. EPA (the leader of the case study) has developed methods to estimate administered dose equivalents (ADE) based on high-throughput *in vitro* bioactivity and toxicokinetic (HTTK) data. The objective: is to determine whether a "region of safety" can be determined based on ADE for a list of

chemicals with existing human health risk assessments. EPA, ECHA, EFSA, Health Canada are sharing and compiling a comprehensive list of chemicals with measured/estimated POD and exposure levels. A*STAR is evaluating the effectiveness of deriving ADEs based on *in vitro* phenotypic profiles of human cells from three key organs (liver, kidney, and lung).

Dr. Loo presented another on-going research on development of A*STAR Toxicity Mode-of-Action Discovery (ToxMAD) Platform, which is a new initiative to synergize on various A*STAR technologies. Phenotypic Profile (HIPPTox) rapidly characterizes large numbers of chemicals and identify novel toxicity markers and optimum experimental conditions. Cellular Thermal Shift Assay (CETSA) identifies potential molecular targets of the chemicals (including metabolites), *in silico* virtual docking and 3D structure comparison to rank and verify the hits. RNA expression profiling to identify activated or de-activated molecular pathways, and metabolite profiling to identify metabolites responsible for the observed effects. The advantages are that those are unique technologies (HIPPTox, CETSA, etc.), modular and interdisciplinary (fit-for-purpose solutions), and data interoperability (collected under the exact same experimental conditions).

The scientists measured the viability of BEAS-2B cells treated with the fifty reference and test chemicals for seventy-two hours using a resazurin assay, which detects metabolically active cells. The same time point and/or assay were commonly used in other previous *in vitro* studies to evaluate xenobiotic-induced. (Lin and Will 2012; Sison-Young et al. 2017)

They performed a systemic comparison of the performances of classifiers based on either F1 and F2 at 16 hrs, F1 at 16 hrs only, or cell viability at 72 hrs. They found that both cell count and viability endpoints could only achieve 67.4% and 65.7% balance accuracy, 67.7% and 83.8% sensitivity, and 67.1% and 47.6% specificity. The results show that cell death is sensitive but non-specific *in vitro* marker for pulmonotoxicity. Furthermore, the increase in sensitivity and the decrease in specificity were positively related to the exposure time. Therefore, it is very difficult to find an optimum time point for cell viability/health assays that could yield both maximum sensitivity and specificity. Due to the sensitivity of cell death/health endpoints, they may still be used to confirm the “positive” predictions made by phenotypic features, and determine if cells could recover from the toxic effects. However, they should not be used solely for as markers for pulmonotoxicity.

Dr. Loo presented cellXpress, a user-friendly cross-platform software for quantifying cellular phenotypes which is highly efficient (supports multi-processor) and offers automated generation of phenotypic features and their combinations.

A * STAR Singapore: inovando ao lado de reguladores para impacto global

Palestrante: Kenneth Lee, Ph.D., Diretor Sênior, Agência de Ciência, Tecnologia e Pesquisa (A * STAR), Singapura e Lit-Hsin Loo, Ph.D., Professor Assistente, Instituto de Bioinformática, Agência de Ciência, tecnologia da pesquisa (A * STAR), Singapura.

Dr. Lee iniciou sua apresentação abordando uma visão geral sobre o cenário atual de Singapura que, segundo ele, é um país cuja economia nacional baseia-se nos serviços bancários e portuários, no turismo e na indústria de alta tecnologia. Singapura é a sexta maior economia do mundo, a terceira na Ásia, e como uma projeção para se tornar a quinta maior economia em 2020. Segundo o Dr. Lee, o país proporciona alto padrão de vida aos habitantes, com um alto Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) e uma taxa de crescimento do PIB regional superior à média global.

Seguindo a palestra, Dr. Lee falou sobre a A*STAR, agência de ciência, tecnologia e pesquisa, principal agência do governo de Singapura orientada para o desenvolvimento econômico do país. Segundo relatou o Dr. Lee a A*STAR conduz pesquisas visando a descoberta científica e inovação tecnológica, desempenhando um papel fundamental na criação e desenvolvimento de equipes técnicas para institutos de pesquisa, para a comunidade de pesquisa em larga escala e a indústria. A agência atua de forma multidisciplinar, abrangendo diversos institutos de pesquisas, como por exemplo: ciências da vida, ciências físico-química e engenharia. O objetivo das pesquisas é criar crescimento econômico e empregos para Singapura. Como Organização de Ciência e Tecnologia, a agência, segundo o Dr. Lee, busca superar a lacuna entre a academia e a indústria em termos de pesquisa e desenvolvimento. Nessas tentativas, procura integrar as capacidades relevantes dos institutos de pesquisa e colaborar com a comunidade de pesquisa em geral, bem como com outras agências do setor público para resultados significativos e impactantes. O palestrante enfatizou que a força da agência está na agilidade em integrar um conjunto profundo de recursos científicos em Singapura. Esta colaboração contribui para a criação de programas relevantes para a indústria, tais como o Instituto de Pesquisa de Pele de Singapura, a Plataforma de Inovação de Biotransformação, Inovações em Segurança de Ingredientes Químicos e Alimentares, Engenharia de Estrutura de Alimentos para Nutrição e Saúde.

O Dr. Lee apresentou razões em que acredita no avanço da ciência de segurança ser tão importante para Singapura. Segundo ele, muitas empresas estrangeiras estabeleceram instalações no país e criaram inúmeros empregos para pesquisadores. Os proprietários de marcas, inovadores de ingredientes e pequenas empresas inovadoras podem criar um centro global para desenvolvimento e implantação de produtos. Sendo assim, são necessários métodos eficientes para avaliar a segurança de produtos químicos para a saúde humana e o meio ambiente e descobrir quais riscos estes produtos podem apresentar. O investimento em segurança torna o desenvolvimento e a inovação sustentáveis.

Seguindo o raciocínio a respeito de desenvolvimento e prevenção de riscos, o Dr. Lee exibiu alguns projetos bem sucedidos de excelência regulatória no sudeste Asiático. Citou como exemplos a construção de uma base científica sólida que apoia a excelência regulamentar, o aumento da adoção de métodos alternativos, a associação de agências reguladoras em estudos de casos internacionais para validar novas abordagens e preenchimento de lacunas científicas e técnicas em parceria com a indústria. O palestrante ainda mencionou a utilização, por parte de agências reguladoras e organizações, do princípio dos 3R's (do inglês: Replacement, Reduction and Refinement), que tem como premissa uma pesquisa humanitária para os animais e, com o passar dos anos, estes princípios foram incorporados em algumas leis que regulamentam a utilização de animais para pesquisa científica. Todos estes casos, segundo o Dr. Lee, buscam estabelecer um quadro regulatório que facilite e diminua o tempo para lançamento de um produto ao mercado, sem abandonar os princípios de proteção à saúde humana e ao meio ambiente.

Dr. Lee observou que Singapura tem um enfoque atual nos atenção à saúde e, ao mesmo tempo, espera expandir o mercado de produtos químicos. Através desse cenário, ele apresentou o Centro de Excelência Regulatória (CoRE), que é o primeiro Centro Asiático dedicado às necessidades dos reguladores nacionais de saúde, da indústria biomédica e das empresas farmacêuticas e de dispositivos médicos. Formalmente inaugurado em novembro de 2014, o CoRE se oferece como uma plataforma neutra no cenário acadêmico da escola de medicina Duke-NUS (parceria entre a Duke University e a National University of Singapore). A missão do Centro é ajudar a estabelecer plataformas e redes regionais para desenvolver competências, aprimorar a colaboração e promover a liderança do pensamento em ciência e política regulatória inovadora nas agências reguladoras nacionais, indústria e academia. O lema da CoRE é "Habilitar a excelência regulatória, melhorar vidas". O trabalho

baseia-se em necessidades convergentes das agências reguladoras nacionais, indústria e academia através de um foco em ciência regulatória, inovação política, desenvolvimento de talentos reguladores e estabelecimento de redes reguladoras.

Para o palestrante, o Programa de Segurança Química trouxe inovações e seus pontos fortes podem ser exibidos em diferentes aspectos. Como exemplo, ele apontou o trabalho conjunto entre cientistas e o setor industrial, além da parceria com a Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos (EPA). O programa integra diversos estudos avançados como: toxicocinética e toxicodinâmica, biologia computacional e química; modelos in vitro, etc. Ele também integra tecnologias únicas, como o perfil fenotípico de alto rendimento e plataforma de quimogenômica. Atuando como auxiliar do programa, o CoRE ajuda a engajar parceiros em vários setores da indústria, agências reguladoras e organizações 3R's. O programa também oferece métodos para avaliar a segurança de produtos químicos para seres humanos e meio ambiente que são mais rápidos, eficientes e econômicos do que os atuais.

O Dr. Lee destacou o trabalho colaborativo que está sendo realizado com a EPA para lidar com as lacunas atuais nos testes de toxicidade, incluindo projetos focados em toxicidade específica. Em um estudo de caso internacional liderado pela EPA, eles estão examinando a utilidade de dados in vitro como ponto de partida para avaliações de risco químico. Este estudo de caso internacional ajudará a acelerar o ritmo das avaliações de risco para a saúde humana, informando futuras aplicações de novas abordagens alternativas na tomada de decisões regulatórias.

Após apresentar mais algumas informações sobre a pesquisa e explicar sobre a tecnologia Phenotypic Profiling desenvolvida na A*STAR (tecnologia de expressão de genes), o Dr. Lee passou a palavra ao Dr. Lit-Hsin Loo.

O Dr. Loo iniciou a fala se apresentando e descrevendo suas atividades no Instituto de Bioinformática (BII) da A*STAR. Ele lidera uma equipe interdisciplinar de cientistas que estão desenvolvendo modelos celulares in vitro e computacionais para prever a toxicidade e/ou alvos de compostos químicos com estruturas diversas ou desconhecidas. Sua equipe desenvolveu novos métodos e ferramentas, de perfil fenotípico celular, baseados em imagens que levaram à primeira plataforma in vitro de alto rendimento e previsão para a predição de nefrotoxicidade. Este trabalho recebeu o Prêmio Lush (Prêmio de Ciência) do Reino Unido em 2016. Segundo ele, atualmente, os esforços estão concentrados no desenvolvimento de modelos in vitro

estimados para toxicidades pulmonares e hepáticas e outros métodos alternativos para testes de toxicidade e avaliações de segurança.

Com relação ao estudo de predição de nefrotoxicidade, o Dr. Loo explicou que eles montaram uma lista para capacitação e teste do modelo, incluindo quarenta e quatro produtos químicos de referência divididos em dois grupos. Em um grupo, eles selecionaram vinte e quatro grupos tóxicos de nefrotoxicantes, com base em evidências científicas conhecidas e em compostos hepatotóxicos já avaliados, conhecidos como “diretamente tóxicos para PTC”. O outro grupo foi composto por grupos “não tóxicos para PTC”: doze nefrotoxicantes não conhecidos por danos diretos da PTC e oito compostos não nefrotóxicos.

Quanto à descoberta de modos de ação de toxicidade, o Dr. Loo fez referência a abordagens “imparciais” que podem identificar eventos de iniciação molecular (MIEs) e modos de ação de produtos químicos. O perfil fenotípico (HIPPTox) caracteriza rapidamente um grande número de produtos químicos e identifica novos marcadores de toxicidade e condições experimentais ótimas.

Em seguida, o Dr. Loo descreveu uma série de estudos que têm o objetivo de estabelecer um caminho relacionado à avaliação de toxicidade que seja aceito pela ciência regulatória, buscando novas metodologias e um sistema mais rápido e eficiente. Ele destacou as parcerias com agências internacionais e a necessidade deste intercâmbio. Para o palestrante, o desenvolvimento de modelos preditivos através do modelo de células humanas in vitro, produtos químicos de referência com informações de toxicidade humana, marcador de MoA preditivo e modelo computacional generalizável possuem alta precisão devido à avaliação sistemática e agilidade devido ao alto rendimento.

Com a apresentação dos estudos, o palestrante buscou mostrar para os participantes os métodos promissores que estão sendo desenvolvidos e que, apesar da complexidade da avaliação de risco, ferramentas cada vez mais avançadas serão desenvolvidas como mecanismo de suporte para a ciência regulatória. O palestrante encerrou a apresentação se mostrando otimista com o cenário técnico-científico do setor.

The Use Of *In Silico* Methods For Chemical Hazard Assessment

Quasim Chaudhry, Ph.D., Professor of Food Safety and Innovation, University of Chester, United Kingdom (UK)

Dr. Chaudhry started his lecture by introducing himself and the Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS). SCCS is an independent scientific committee of the European Commission charged with assessing safety of non-food consumer products (cosmetics and personal-care products, textiles, toys). SCCS is comprised of seventeen experts from twelve European countries. They have expertise in chemistry, toxicology, medicine, dermatology, allergies, exposure and risk assessment. The evaluation of safety is based on a dossier submitted by individual companies or the industry consortium. Detailed risk assessment is based on data on physicochemical, toxicological, exposure aspects.

Successive legislative changes worldwide have discouraged the use of animals for testing toxicity of chemical substances. Together with obligation to the 3Rs principle (replace, reduce or refine animal testing), this has led to an increasing interest in the use of alternative methods – which in some situations is the only option. For example, testing of cosmetic ingredients on animals has been banned in Europe since 2013, along with a ban on the marketing of animal-tested cosmetic ingredients and final products.

Amongst the available alternative methods, *in silico* (computational) models and read-across approaches stand out as a particularly useful and inexpensive non-testing means for rapid screening of chemicals for toxicity. These include predictive computational models based on Structure Activity Relationship (SAR), Quantitative Structure Activity Relationship (QSAR), read-across from the experimental data on chemical analogues, and integrated “expert” systems that can derive toxicity estimates from multiple models and approaches. This field has gone through a history of developments in the past decades and a number of (Q)SAR models, expert systems, and read-across platforms are now available that are based on high quality property/effect data, thoroughly tested rules and algorithms, and well-defined prediction space, which makes them more versatile and reliable.

This presentation will provide an overview of the current scope and limitations of *in silico* methods for hazard assessment of chemicals and will discuss the current

barriers to their adoption for regulatory assessments.

Regulatory Assessment of Chemicals for Safety are used in medicines (human/animal), pesticides, biocides, food/feed additives, food packaging additives, cosmetic ingredients, environmental pollutants. They study hazard identification and characterisation (acute, chronic) and exposure (occupational, consumer products), and indirect exposure (environmental). This combination will lead to risk assessment.

Traditionally, the researches relied on *in vivo* testing, but more and more emphasis is coming that they should consider the 3Rs principle, the cost and regulatory constraints. In order to produce Chemical Hazard Assessment the scientists tend to do *in vivo* testing, *in vitro* testing, *in silico* modelling and read-across.

There are some regulatory moves towards reducing animal testing. In accordance with the 3Rs principle, different regulatory frameworks promote the use of alternative methods and the use of animal testing only when unavoidable. Animal testing of cosmetic ingredients/ products, and marketing of cosmetic ingredients/ products tested on animals is banned in Europe under the EU’s Cosmetic Regulation.

In silico methods are a major alternative route to animal testing. It is also a rapid and economical means for screening large number of chemicals. Models and systems are based on underpinning rules, structural alerts, and algorithms derived from existing data to estimate toxicity of untested chemicals. Some of those models are predictive models based on (Quantitative) Structure Activity Relationship ((Q)SAR); read-across based on extrapolation from existing data on structurally-similar substances; expert systems based on multiple models, or a combination of SAR/ QSAR models and read-across.

(Q)SAR Models are based on a mathematical relationship between the biological action of a series of chemicals and one or more physicochemical properties of the chemicals: $\text{Biological Activity} = (\text{aProperty1}) \times (\text{bProperty2}) \dots (\text{zPropertyn})$.

Dr. Chaudhry described the old and the new (Q)SAR paradigm. In the old paradigm, compounds in the series must be closely related, same mode of action, biological activity in terms of simple endpoints, small number of “intuitive” properties, response linear. In the new (Q)SAR paradigm, there are heterogeneous compound sets, mixed modes of action, complex biological endpoints, large number of properties, non-linear algorithms, high quality data and rigorous validation. He compared and described the (Q)SAR Paradigm Shift. In the past, there were single reaction/receptor, small data

sets, congeneric compounds, few simple descriptors, linear relationship ($y=mx+c$), many methods, (Q)SARs for regulatory. Now, there is whole organism, large data sets, mixed chemical datasets, many often obscure, complex non-linear, international guidelines.

Dr. Chaudhry outlined that the OECD Principles for QSAR Model Validation are: a defined end point, an unambiguous algorithms, a defined domain of applicability, appropriate measures of goodness-of-fit, robustness and predictability, and a mechanistic interpretation, if possible. Limitations are that only a handful of high quality models/systems are currently available; each model has its limitations in terms of chemical space it covers, because of the size and quality of the database used to develop it; a single (Q)SAR model cannot cover the vast array of chemical types and different toxicological endpoints; most freely available models are not designed to take into account stereo-isomers; inorganics, nanomaterials. Possible Solutions are: only relevant and high quality models/ systems should be used; the use of more than one model, in conjunction with expert systems, and/or read-across can help provide more weight of evidence than a single model. Integrated models and systems can provide more reliable results: Models integrated as such mathematically (e.g. mean or median values); or after weighting each model on the basis of quality, reliability; or based on expert judgment; or hybrid models that utilise multiple individual models; or learning models that can generate, test and improve results in iterative stages.

For regulatory use, the OECD principles for (Q)SAR Model Validation: a defined end point, an unambiguous algorithms, a defined domain of applicability, appropriate measures of goodness-of-fit, robustness and predictability, mechanistic interpretation, if possible.

There are some limitations with the (Q)SAR Model. Some of them are: only a handful of high quality models/systems are currently available; each model has its limitations in terms of chemical space it covers because of the size and quality of the database used to develop it; a single (Q)SAR model cannot cover the vast array of chemical types and different toxicological endpoints; most freely available models are not designed to take into account stereo-isomers; inorganics, nanomaterials.

There are possible solutions for the limitations. One solution is that only relevant and high quality models/ systems should be used. Other solutions are: the use of more than one model, in conjunction with expert systems, and/or read-across can help provide more weight of evidence than a single model; integrated models and systems can provide more reliable results: models integrated as such mathematically

(e.g. mean or median values); or after weighting each model on the basis of quality, reliability; or based on expert judgment; or hybrid models that utilise multiple individual models; or learning models that can generate, test and improve results in iterative stages.

There are different kinds of *in silico* toxicity assessment systems/ tools: the expert system based on structural alerts (Cramer decision tree; ToxTree; CASE-ultra; Derek-nexus); the molecular descriptor-based QSAR system (VEGA-QSAR; SYMMETRY; TOPKAT; SCI-QSAR; PBT Profiler); the molecular fragment-based QSAR system (LEADSCOPE). Combination Systems (Toxicity Estimation Software Tool (T.E.S.T.); OECD Toolbox); and Read Across (ToxRead).

Current regulatory use of *in silico* methods is largely limited to internal decision making (industry and regulators). It is likely to be acceptable when predictions are on the precautionary and conservative side (worst case scenario): calculated physicochemical data from QSPRs; estimated values for toxicity of metabolites and breakdown products from (Q)SAR models; use in prioritisation of chemicals for testing/ assessment, classification and labelling; use in hazard identification.

Toxicity data *in silico* has already provided a dossier. In order to use the data available, risk assessors need to be familiar with the models used, and be able to interpret and assess the results. Toxicity data *in vivo/in vitro* has already provided a dossier. *In silico* assessment may be used to increase the weight of evidence. Risk Assessors need expertise in selecting the proper *in silico* tools.

Regarding toxicity data (*in silico*), the quality of the data used for modelling need a systematic way of selection/use of models, and interpretation of the results. Reliability of the model results and model's applicability domain need statistical indicators and a systematic WoE scheme. Validation tags need authoritative validation of models and expert systems; QMRFs/ QPRFs. Regarding expertise, it is a new field. The use of *in silico* tools and interpretation of results needs training as well as training for regulators and use of a systematic scheme.

In the cosmetic sector, scientists hope that the use of *in vivo* will stop very soon, and they will be using the other kinds of testing.

According to Dr.Chaudhry, the development of reliable *in silico* models/systems has come a long way since the advent in the 1960s. Models and systems were developed under stringent criteria for quality, reliability, testing/validation, and are available for

regulatory use. So far, there has been a slow but gradual uptake for regulatory assessments. Internal evaluations are their main use, but are also accepted as a supporting evidence where predictions are positive for a toxicological endpoint and for impurities, metabolites and degradants. Next steps require a seal of validation for high quality systems; a systematic way for assembling weight of evidence; training of risk evaluators and regulators; use of expert judgment because the use of *in silico* tools must not be left to a 'black box' routine.

Final Comments and Q&A Session

1) Please talk about innovations that could make those methods more popular.

In the past, there was small access to those methods. Now, the access is extending and you can imagine the power of these tools. We need to integrate them, because there will be different models. Databases must be increased.

O uso de métodos *in silico* para avaliação de risco químico

Palestrante: Qasim Chaudhry, Ph.D., Professor de Segurança e Inovação Alimentar
Universidade de Chester, Reino Unido

A apresentação teve início com Dr. Chaudhry apresentando informações sobre a Comissão Científica de Segurança do Consumidor (SCCS). Segundo ele, a SCCS é uma das comissões científicas independentes geridas pela Direção Geral da Saúde e Proteção dos Consumidores da Comissão Europeia. A comissão emite pareceres sobre riscos para a saúde e segurança (riscos químicos, biológicos, mecânicos e outros riscos físicos) de produtos de consumo não alimentares (por exemplo: produtos cosméticos e seus ingredientes, brinquedos, têxteis, roupas, cuidados pessoais e produtos domésticos) e serviços (por exemplo: tatuagem e bronzamento artificial). O corpo técnico da comissão é composto por dezessete especialistas de doze países da Europa. A equipe é multidisciplinar e possui experiência em química, toxicologia, medicamentos, dermatologia, alergias, exposição e avaliação de riscos. A SCCS atua fornecendo conselhos científicos necessários para a elaboração de políticas e propostas relativas à segurança do consumidor, saúde pública e meio ambiente. A comissão também chama a atenção da comissão europeia para os problemas novos ou emergentes que podem representar uma ameaça real ou potencial. A avaliação da segurança baseia-se num dossiê enviado por empresas individuais ou o consórcio da indústria. A avaliação detalhada dos riscos baseia-se em dados sobre aspectos físico-químicos, toxicológicos e de exposição.

O Dr. Chaudhry abordou o cenário legislativo que vem sofrendo, nas últimas décadas, sucessivas mudanças para orientar o uso mais parcimonioso de animais na experimentação de testes de toxicidade de produtos químicos. No fim da década de 1950, o livro “Princípios das Técnicas Experimentais Humanas” (The Principles of Humane Experimental Technique, Russel e Burch, 1959) lançou a ideia dos 3R’s: Reduction, Replacement and Refinement (Redução, Reposição e Refinamento). Isso levou a um crescente interesse no uso de métodos alternativos, o que, em algumas situações, é a única opção. Como exemplo, o palestrante relata que, em 11 de março de 2013, a União Europeia, através da Diretiva 2003/15/CE, pôs um fim à realização de testes em animais para todos os produtos cosméticos comercializados

na União Europeia. A Diretiva foi considerada um avanço por banir a experimentação animal, mesmo que restrita ao setor de cosméticos. A Diretiva 2003/15/CE prevê a eliminação progressiva dos testes em animais na área de cosméticos e é resultado de um longo processo de mudança na legislação europeia.

Segundo o palestrante, o setor de avaliação de riscos químicos vem passando por grandes transformações, guiadas pelas inovações científicas e tecnológicas. Os modelos tradicionais de avaliação estão, progressivamente, dando lugar a novos paradigmas fundamentados na integração de uma combinação de especialidades e atuando em caráter multidisciplinar. Entre os métodos alternativos disponíveis, Dr. Chaudhry relata que os métodos *in silico* (expressão usada para modelos executados em computador) e as abordagens “Read-Across” (“leitura cruzada”: técnica de preenchimento de lacunas de dados usada dentro de uma categoria e abordagem análogas) destacam-se como modelo promissor de teste útil para o rastreio rápido de toxicidade em substâncias químicas. Estes métodos incluem modelos computacionais que utilizam as ferramentas de modelagem molecular e de estudos das relações quantitativas entre a estrutura e a atividade (QSAR) ou estrutura e propriedade (QSPR), leitura de dados experimentais sobre análogos químicos e sistemas especializados integrados que podem deduzir estimativas de toxicidade de vários modelos e abordagens. A evolução da ciência proporcionou a disponibilidade de vários modelos QSAR e QSPR, sistemas especializados e plataformas de leitura baseados em dados de propriedade/efeito de alta qualidade, regras e algoritmos completamente testados e espaço de predição bem definido, o que os torna mais versáteis e confiáveis.

O Dr. Chaudhry seguiu a apresentação mostrando um panorama geral dos modelos *in silico*, suas limitações na avaliação de riscos de substâncias químicas, bem como os obstáculos para utilização desses modelos. Como o palestrante havia citado anteriormente, o uso de animais para a compreensão de processos biológicos de toxicidade foi amplamente realizado para produzir conhecimento científico útil aos seres humanos. No entanto, este uso em experimentos tem sido razão de muitas discussões em função da alta quantidade utilizada e do sofrimento causado. Há uma tendência mundial para reavaliar o uso de animais nos experimentos, concretizada a partir de um programa denominado de 3R’s. Nesse cenário, os métodos *in silico* são uma rota alternativa importante para testes em animais, sendo também um meio rápido e econômico para rastrear grande número de produtos químicos. Modelos e sistemas baseiam-se em regras subjacentes, alertas estruturais e algoritmos derivados

de dados existentes para estimar a toxicidade de produtos químicos não testados. Em particular, métodos de QSAR têm sido empregados na geração de modelos para diversas propriedades farmacocinéticas. QSAR é uma tecnologia que gera descritores baseados em estruturas moleculares e usa algoritmos computacionais para relacionar os descritores principais com o valor da propriedade de interesse. As técnicas QSAR buscam identificar e quantificar as relações predominantes no complexo campo de modelagem, representadas pelas propriedades da estrutura química e atividade biológica, da estrutura química e propriedade, ou ainda, em um paradigma mais moderno, pelas propriedades de estrutura química e propriedade de absorção, distribuição, metabolismo e excreção (QSAR-ADME).

O Dr. Chaudhry explicou que os modelos QSAR vêm sendo desenvolvidos ao longo de décadas e descreveu algumas mudanças nas diretrizes desses estudos. No antigo paradigma, os compostos da série devem estar intimamente relacionados, mesmo modo de ação, “endpoints” simples, pequeno número de propriedades “intuitivas” e resposta linear. No novo paradigma do QSAR, existem conjuntos de compostos heterogêneos, modos de ação mistos, “endpoints” biológicos complexos, grande número de propriedades, algoritmos não lineares, dados de alta qualidade e validação rigorosa.

Quando analisou a evolução dos modelos QSAR, o Dr. Chaudhry ressaltou que existem limitações que apresentam um desafio para o setor. Existem várias diretrizes e recomendações de boas práticas de desenvolvimento e validação de modelos de QSAR. A Organização de Cooperação Econômica e Desenvolvimento (OECD) publicou princípios para validação de modelos de QSAR para uso prático de agências de regulamentação. Esses princípios são atividade biológica ou propriedade definida, algoritmo claro, domínio de aplicabilidade definido, avaliação apropriada da robustez e preditividade, e interpretação da mecânica de funcionamento, que significa encontrar relações entre os descritores e a atividade biológica ou propriedade, em via de se compreender melhor o mecanismo de ação de uma estrutura química ou aprofundar o conhecimento biológico sobre a propriedade em estudo.

As limitações são que apenas uma pequena quantidade de modelos de alta qualidade estão atualmente disponíveis. Cada modelo tem suas limitações em termos de cobertura de espaço químico, devido ao tamanho e qualidade do banco de dados usado para desenvolvê-lo. Os modelos mais livremente disponíveis não são projetados para levar em conta a estereoisomeria. Como possíveis soluções, o Dr. Chaudhry apresenta: o uso de apenas os modelos relevantes e de alta qualidade;

e o uso de mais de um modelo, em conjunto com sistemas especializados e/ou de leitura que podem ajudar a fornecer mais peso de evidências do que um modelo único. O palestrante ainda ressaltou que o uso de modelos e sistemas integrados (modelos híbridos), ao aliar múltiplos modelos individuais, pode fornecer resultados mais confiáveis.

Segundo relato do Dr. Chaudhry, atualmente, o uso regulatório dos métodos *in silico* é basicamente limitado ao processo decisório interno (indústria e reguladores). É provável que seja aceitável quando as previsões são do lado preventivo e conservador, que para o palestrante não representa o melhor cenário. Para utilizar, interpretar e avaliar os dados disponíveis, os avaliadores de risco precisam estar familiarizados com os modelos usados. A avaliação *in silico* pode ser usada para aumentar o peso das evidências. Em resumo, o Dr. Chaudhry disse que o uso de ferramentas *in silico* e a interpretação de resultados requer capacitação, bem como treinamento para reguladores e uso de um esquema sistemático.

Finalizando a apresentação, o Dr. Chaudhry informou que o desenvolvimento de modelos/sistemas confiáveis *in silico* percorreram um longo caminho, desde o advento na década de 1960. Os modelos e os sistemas foram desenvolvidos sobre critérios rigorosos de qualidade, confiabilidade e validação e estão disponíveis para uso regulamentar. Até agora, houve uma aceitação lenta e gradual para avaliações regulatórias, sendo o uso interno sua principal utilidade. No entanto, somente são aceitas como evidências de apoio, quando as previsões são positivas. Vislumbrando o futuro, o palestrante afirma que as próximas etapas exigem um selo de validação para sistemas de alta qualidade, uma forma sistemática de reunir o peso das evidências, treinamento de avaliadores de risco e reguladores e o uso de julgamento especializado. Segundo Dr. Chaudhry, o uso de ferramentas *in silico* não deve ser utilizado como uma rotina de “caixa preta”.

Perguntas e Comentários finais da Plateia

1) Por favor, fale sobre inovações que poderiam tornar esses métodos mais populares.

No passado, houve um pequeno acesso a esses métodos. Agora, o acesso está se estendendo e você pode imaginar o poder dessas ferramentas. Precisamos integrá-los, porque haverá modelos diferentes. As bases de dados devem ser aumentadas.

Use Of Stem Cells To Assess Chemical And Drug Safety: 3D Culture, Microphysiological Systems And Modeling

William Slikker, Jr., Ph.D., Director, National Center for Toxicological Research (NCTR), U.S. Food and Drug Administration (U.S. FDA), USA

Dr. Slikker's lecture explained that scientists are pursuing the goal to simulate a human, at least in terms of chemical effects, safety evaluation, and the practice of regulatory science. A system of cells or tissue may be examined under strict criteria to reflect the human condition. These "human on a chip" and "human organ construct" microphysiological systems (also known as MPS) are an emerging technology that has the potential to correlate *in vivo* with *in vitro*, and simulate human organ systems. Even though the use of human cells may be a great advantage because there is no need to extrapolate across species, there is the requirement that different cell types interact in a three-dimensional relationship in order to provide prediction of the intact human condition.

The immediate environment of the cells in culture, including cell types (single or multiple origins), the need for specialized media to keep them in a differentiated state, and the three-dimensional configuration can all affect outcome measures.

The inclusion of multiple cell types and cell layers has proved an important variable in cellular function. The model systems need to reflect an appropriate disease state or developmental stage in order to provide a valid prediction. Additional features that must be considered include dose-response characterization, the influence of varying the developmental stage of selected cells and their sex. To reproduce the desired outcome, standard procedures need to be developed and widely accepted. A series of mutually agreed upon positive and negative test agents will be useful to ascertain functional status and reproducibility. Multi-center trials will be necessary to confirm reproducibility and the ability to recapitulate the underlying biology and toxicology provide many opportunities and challenges for their application to alternative, more public health relevant and efficient chemical toxicity testing methods. Biologically inspired MPS models built from human iPS-delivered cells and synthetic matrices

that recapitulate organ-specific physiologies and native tissue architectures, provide exciting new research opportunities to advance chemical and drug assessments.

Dr. Slikker outlined some considerations, such as the development of model test system and questioning at what point the biomedical engineer meets the toxicologist. He stressed the importance of selecting the appropriate test chemicals and endpoints of interest for the development of test systems external validation. He also presented the question whether a common library of positive/negative controls would be useful in the development of a model test system and comparing assay performance. He also posed the question of what specific outcome data would be used to anchor assay performance. Other considerations presented were “fit for purpose”, reproducibility, metabolism, dose-response, developmental stage and gender differences.

Dr. Slikker presented an overview of the regulatory science progress. In 2010, FDA-NIH Joint Leadership Council was formed. Afterwards, it was issued the RFA for advancing regulatory science through the Novel Research & Science-Based Technologies Program (\$7M, 4 awards). Those circumstances led to accelerating drug and device evaluation through innovative clinical trial design; replacement of ocular battery; heart-lung micro machine for safety and efficacy testing, and characterization/bioinformatics-modeling of nanoparticle which complemented interactions.

Dr. Slikker described the DARPA-FDA-NIH Microphysiological Systems Program and explained that it started in 2011 to support the development of human microsystems, or organ “chips,” to screen for safe and effective drugs swiftly and efficiently (before human testing). The collaboration happened through coordination of independent programs. DARPA contributed with engineering platforms and biological proof-of-concept (DARPA-BAA-11-73: Microphysiological Systems); the National Institutes of Health supported the underlying biology/pathology and mechanistic understanding (RFA-RM-12-001 and RFA RM-11-022) and FDA’s contribution was the advice on regulatory requirements, validation and qualification.

Regarding the NIH Investment of seventy million dollars for five years, the goal is to develop microsystems with deeper complexity (physiologically accurate, genetically diverse and pathologically representative). Dr. Slikker explained the RFAs: RFA RM-11-022, Integrated Microphysiological Systems for Drug Efficacy and Toxicity Testing in Human Health and Disease (UH2/UH3) - ten funded; RFA RM-12-001, Stem/Progenitor Cell-Derived Human Micro-organs and tissues (U18) - seven funded.

Dr. Slikker showed a heart case study, by Dr. Kit Parker, from the Disease Biophysics Group, from the Wyss Institute for Biologically Inspired Engineering, School of Engineering and Applied Sciences, Harvard University. The study refers to how to build a heart on a chip and the engineering parameter space when building a heart (cardiac structure): contractility, electrical and mechanical coupling, calcium cycling, cell shape, cytoskeletal architecture, adherens junctions, gene expression, neighboring cells, extracellular matrix boundaries, extrinsic mechanical forces. The heart is biochemically powered, electrically-activated, has regulated pressure and volume, two state, tandem, mechanical pump with a mean time to failure of 2 billion cycles. The questions to be asked here, are how to exploit form to build function and how cells use form to function. Regarding the cardiac structure-function, the case presents the multiscale problem. The scientists focused on how the myocyte builds itself and how they build tissue and muscular pump. They found out that the cells can beat and make the function of the heart. The study describes the building of multi-film chips with muscular thin films. First, they fabricate substrate and seed myocytes (myocytes, engineered surface chemistry, elastic polymer, sacrificial layer, glass coverslip); the next phase regards cutting out shapes; next, they dissolve sacrificial layer and peel off unwanted film; finally, film bends up as myocytes contract.

Developing assays for early stage drug discovery and safety were described on the case study. PIPAAm on a glass/cover slip, coat with PDMS, stamp and seed cells, anisotropic tissue aligned across PIPAAm area, place formed tissue into lower temperature and cut the film, peel away unwanted film, PIPAAm dissolved away, excitation in the myocytes leads the unattached film strips to bend up.

Dr. Slikker noted that there is a multitude of stages to go through and described the challenges in predicting human response due to system complexity and outcome modifiers. Scientists are working on the “Chemical Testing Paradigm for Predicting Human Response”, that will analyze cells (molecular targets and pathways, cellular systems and function) and test to evaluate cell response; 3D organ structure assemblies and test to evaluate and optimize organ response; linked multiple organ systems and test to evaluate and optimize system response.

Dr. Slikker mentioned the “Mouse Embryonic Stem Cell Test” (Mest) (Amy Inselman and Deb Hansen, Division of Systems Biology, NCTR/FDA). The test uses D3 embryonic stem cells derived from the 129 S2/SvPas strain of mice, and those cells are commercially available. It also uses 3T3 cells (embryonic lung fibroblasts - differentiated). The test was validated by European Union Reference Laboratory

for Alternatives to Animal Testing (EURL ECVAM). It does not require live animals or embryos. Instead, it uses cell lines such as D3 mouse embryonic stem cells and BALB/3T3 embryonic lung fibroblasts. The assay measures sensitivities between embryonic and adult cells (morphological analysis of beating cardiomyocytes differentiated from mESCs, ID50; cytotoxicity of differentiated mESCs, IC50D3; cytotoxicity of BALB/3T3 fibroblasts, IC503T3) prediction model is then used to classify compounds as non-embryotoxic, weakly embryotoxic or strongly embryotoxic. Twenty chemicals were selected by ECVAM for testing during formal validation, from a database compiled from previous *in vivo* and *in vitro* developmental toxicity studies on three hundred and nine chemicals. Chemicals were then grouped into the three classification categories (non, weak or strong). During validation, the mEST correctly classified 78% of the twenty test chemicals. All six of the strong toxicants were correctly classified. It was accepted as a validated assay by ECVAM in 2008.

Although compounds matched the classification, it was observed an increased sensitivity of the mESC line to many of the treatment chemicals. A total of eight compounds from the validation phase were tested. All eight matched and hydrochloride was the only compound that classified incorrectly according to its *in vivo* classification. This compound was also misclassified in the validation assay conducted by ECVAM.

Dr. Slikker outlined the interlaboratory comparisons, of IC50 and ID50 values. Aside from an increased sensitivity of the cell lines, there was an overall strong correlation between the data. There were used pairwise scatter plots to compare mean IC50 and ID50 endpoint values generated with those reported in Genschow et al. (2004). Endpoint values were expressed as the log of the concentration in ug/ml and plotted on both axes. Interlaboratory deviation was assessed by the determination of R2 values. Comparisons were made for seven of the eight chemicals tested; 5-FU was excluded from the analysis because individual laboratory values were not reported. There were graphs shown for each of the three endpoints. Mean values from the laboratory were compared to those obtained in Laboratory I from the validation assay.

As additional endpoints, Dr. Slikker mentioned the Osteoblasts differentiation incorporated into the mEST to determine whether additional endpoints could improve the predictive value of the test. They examined eight chemicals in the ECVAM validation study and four chemicals known to induce skeletal defects. Gene expression of osteoblast lineage markers and alizarin red S staining were used for ID50 determinations. Lineage-specific markers confirm osteoblast differentiation. 20,000 D3 mESCs were directly plated in 24-well plates in osteoblast media; osteoblast

differentiation was monitored at the indicated time points by (A) Runx2 mRNA expression; (B) Bglap mRNA expression; (C) ALP activity; (D) Oct-4/Pou5f1 mRNA expression and; E) ALR staining and quantification. The mineralization of extracellular matrix was further confirmed on day 14 by observation of the “blackened” areas typical of mineralization under phase contrast (F, left panel) and by the detection of green fluorescence (F, right panel) emitted by incorporated tetracycline. For A, B, C, D and E, the results shown are the means of three wells; the experiment was repeated three times. Data are shown as mean $\pm$ SD. * $p \leq 0.05$ or ** $p \leq 0.01$ when compared with day 5 which was set as 100%. For F, pictures are representative of three experiments with four replicates per experiment. For osteoblasts differentiation, ascorbic acid, B-glycerophosphate and dexamethasone was added to the culture medium. The embryotoxicity of the twelve tested compounds was evaluated using either the most sensitive osteoblast differentiation marker or the effect on beating cardiomyocytes in the prediction model developed by ECVAM. The toxicity classification obtained from osteoblast differentiation was compared with the cardiomyocyte based classification and with the *in vivo* classification.

Dr. Slikker described the neural stem cell as a subclass of precursors that is self renewing, capable of making additional copies of itself by division, either symmetric (both daughters are stem) and asymmetric (one daughter is stem cell). Another characteristic of the Neural Stem Cell is that it is multipotent, capable of making daughters other than itself (committed progenitors, neuros, astrocytes, oligodendrocytes, non-neural tissues), and it can generate all or part of neural tissue (normal development and functional reconstitution).

Dr. Slikker mentioned Ketamine, a non-competitive NMDA receptor antagonist that has been used as a general pediatric anesthetic for surgical procedures in infants; Propofol (marketed as Diprivan) is a short-acting, general anesthetic agent. Propofol is a GABA receptor agonist. Animal model studies suggest that exposure to anesthetics during certain periods of development has long-term deleterious effects including deficits in cognitive function. At the cellular level, there is evidence that anesthetic agents induce cell death, cause synaptic remodeling and alter morphology of the developing brain.

Dr. Slikker showed 3 slides on proliferation of Human Embryonic Neural Stem Cells. On Slide 1 he mentioned that it was a general view of the neural stem cell culture model. Human embryonic neural stem cells were seeded at a cell density of 1×10^6 /ml. On the 8th day *in vitro* (DIV8), confluent neural stem cells were used in toxicological

experiments. To characterize these cells, monoclonal anti-nestin antibody was utilized. Nestin is a large intermediate filament protein expressed during the development, making it a reasonable stem cell marker. Most of the cells were stained by nestin. Neural stem cell proliferation was determined based on EdU staining. EdU, like BrdU, is a thymidine analog that was incorporated into cells only during the S-phase of cell division and was used to assess cellular proliferation. Dividing cells were labeled by incorporation of EdU. In this control culture, numerous nestin positive neural stem cells were EdU-positive. DAPI is a specific nuclear dye, which stains all nuclei.

On Slide 2, named Xenon Mitigating Anesthetic-induced Decline of Human Neural Stem Cell Proliferation, he explained that, given the importance of neural stem cell proliferation in neurogenesis and developmental toxicity, the scientists examined human embryonic neural stem cell division cycle to determine whether increased neural stem cell damage after Propofol exposure could be associated with interruptions of stem cell proliferation. Here, neural stem cell proliferation was determined using a commercially available EdU incorporation assay. After a 16-h exposure to Propofol (50 μ M), the number of dividing cells was substantially decreased compared to controls, suggesting a decrease in the neural stem cell proliferation. Quantitative analysis of the EdU staining shows that the proliferation rate (EdU staining versus DAPI staining) of neural stem cells was significantly reduced in the Propofol-exposed culture. Co-administration of xenon (33%) effectively mitigates anesthetic-induced decline of human neural stem cell proliferation.

On Slide 3, TUNEL-ASSAY (Human Embryonic Neural Stem Cells), Anesthetic-induced cell death was further confirmed by an increase in the number of TUNEL-positive cells. The TUNEL assay labels broken DNA strands often associated with apoptotic cell death. In controls (A), only a few TUNEL-positive cells were observed. However, numerous darkly stained TUNEL-positive cells exhibiting typical nuclear condensation and fragmentation indicative of significantly enhanced apoptosis were observed in Propofol-exposed cultures (B). Compared with controls, Propofol (50 μ M) exposure for 16-h resulted in an increase in apoptosis (16% vs. 32%). Co-administration of Xenon (33%) effectively protects/prevents increased neuronal apoptosis induced by prolonged Propofol exposure.

Conclusions of the study showed that stem cells can be used to understand the effects of anesthetics on developing systems; knowledge of the stage of development of the stem cell is critical to the interpretation of the toxicity data; and under well controlled conditions, stem cell data may be predictive of *in vivo* derived data.

Dr. Slikker thanked his collaborators at NCTR/FDA (Cheng Wang, Deborah Hansen, Amy Inselman, Tucker Patterson, Merle Paule, Dan Doerge, Charles Fogle, Natalya Sadovova, Xuan Zhang, Fang Liu, Shuliang Liu); his FDA Coworkers (Susanne Fitzpatrick, CFSAN, Thomas Colatsky, CDER, Abigail Jacobs, CDER); his Tox21 Coworkers (Ray Tice (NIEHS), Chris Austin (NCGC/NCATS), David Dix (EPA), Robert Kavlock (EPA); NIH and University Coworkers (Dan Tagle, NCATS and Kit Parker, Wyss Institute); NICHD, NTP, CDER, and NCTR.

According to Dr. Slikker, the grand challenge questions for 'Re/volution' are: how do we ethically capitulate 'human embryology' at a more physiological level than possible with cell culture? how far must 'computational embryology' advance to predict developmental toxicity in lieu of animal testing? how can 'synthetic toxicology' help shift regulatory reliance from animal studies to mechanistic models?

Dr. Slikker concludes his lecture noting that the objective is to accomplish the human-on-a chip capability in ten years and compares this event to the man landing on the moon. The simulation of a human being from a histological or toxicological perspective may be possible and, even if the scientists find out that it is not possible, the researches will greatly benefit the understanding of human health and diseases.

The speaker thanked for the great help of Donna Mendrick, NCTR/FDA and Thomas Knudsen, EPA for their support.

Final comments and Q&A Session

1) How are protocols to allow companies and universities to work together?

We are looking forward to working with universities and organizations, using some of the markers we use. The collaboration is very important.

2) How do you see the use of stem cells to generate other cells and tissues as development tools?

We are beginning the discussion but it is important that we address the subject with the international community and also share it with the universities. We need to work together with other countries.

Uso de células-tronco para avaliar a segurança química e de medicamentos: cultura 3D, Sistemas microfisiológicos e modelagem

Palestrante: William Slikker, Jr., Ph.D., Diretor do Centro Nacional para toxicológica Pesquisa, US Food and Drug Administration, EUA

Dr. Slikker iniciou a apresentação explanando sobre os desafios dos cientistas na avaliação de segurança química, que com o controle cada vez mais rigoroso em relação ao uso de animais de laboratório, precisam desenvolver e padronizar testes *in vitro* que possam detectar a toxicidade de dispositivos para uso em seres humanos, principalmente aqueles de aplicação clínica, como os biomateriais que não devem causar reações adversas e nem lesar o organismo do paciente. A problemática consiste em simular o comportamento de substâncias químicas, em termos de efeitos em humanos, sobre o olhar da avaliação de segurança e da ciência regulatória. Sistemas de microfisiologia (MPS), que recapitulam a biologia de células ou tecido e a toxicologia implícita de produtos químicos, são ferramentas emergentes para a avaliação dos efeitos e do desenvolvimento de drogas. O MPS, apresenta, através de pequenas “aparos” de tecidos ou órgãos humanos, uma tecnologia emergente que tem potencial para correlacionar o “*in vivo*” com “*in vitro*”. Mesmo que o uso de células humanas apresente vantagens, porque não há necessidade de extrapolar entre as espécies, existe a exigência de que diferentes tipos de células interajam em uma relação tridimensional, fornecendo predição da condição humana. O método de cultivo em três dimensões (3D) é muito eficiente quando comparado aos modelos em monocamadas, ou seja, em duas dimensões (2D). A escolha do meio ideal é um caminho a se seguir para a obtenção de uma cultura que expresse uma função específica.

O palestrante ressaltou que a inclusão de múltiplos tipos de células e camadas de células revela-se um desafio. O cultivo MPS é um modelo de função fisiológica complexo, devido à perda de características que ocorre durante o seu desenvolvimento em cultura. A proliferação *in vitro* difere daquela *in vivo*. Assim, por mais próximo que esse modelo esteja da realidade, o processo *in vitro* ainda causa problemas para o desenvolvimento celular. Sua adesão célula-célula e célula-matriz é reduzida,

não possui as características (heterogeneidade e arquitetura tridimensional) de um tecido *in vivo*, uma vez que seu meio nutricional e hormonal está modificado.

Os modelos precisam refletir um estado de doença ou desenvolvimento apropriado para fornecer uma predição válida. As características adicionais que devem ser consideradas incluem a caracterização dose-resposta, a influência da variação do estágio de desenvolvimento das células selecionadas e seu sexo. Para reproduzir o resultado desejado, os procedimentos padrão precisam ser desenvolvidos e amplamente aceitos. Serão necessários ensaios multicêntricos para confirmar a reprodutibilidade e a capacidade de recapitular a biologia subjacente e a toxicologia. Os modelos de MPS, de inspiração biológica, construídos a partir de células humanas fornecidas por células-tronco de pluripotência induzida (iPS) e matrizes sintéticas que recapitulam fisiologias específicas de órgãos e arquiteturas de tecidos nativos, oferecem novas oportunidades de pesquisa para avançar em avaliações químicas e medicamentosas.

Dr. Slikker apresentou algumas considerações sobre estudos *in vitro* para que a metodologia esteja alinhada ao objetivo. Ele ressaltou a importância de selecionar os produtos químicos de teste apropriados e os “*endpoints*” de interesse para o desenvolvimento da validação externa dos sistemas de teste. Em seguida, ele questionou se uma biblioteca comum de dados de controles positivos/negativos seria útil no desenvolvimento de um modelo de sistema de teste e comparação de desempenho de ensaio.

Outra questão levantada foi quais dados de resultados específicos seriam utilizados para ancorar o desempenho do ensaio. Outras considerações foram apresentadas como: reprodutibilidade, metabolismo, dose-resposta, estágio de desenvolvimento e diferenças de gênero. Na sequência da palestra, o Dr. Slikker apresentou uma visão geral do progresso da ciência regulatória. Ele citou o ano de 2010, em que foi formado um conselho de liderança conjunta entre a Administração Americana de Medicamentos e Alimentos (FDA) e o Instituto Nacional de Saúde dos EUA (NIH), apresentando uma iniciativa destinada a acelerar o processo regulatório, desde o avanço científico até a disponibilidade de novas terapias médicas inovadoras para os pacientes. A iniciativa envolve duas disciplinas científicas inter-relacionadas: a ciência translacional, a formação de descobertas científicas básicas em tratamentos; e a ciência reguladora, o desenvolvimento e uso de novas ferramentas, padrões e abordagens para desenvolver produtos de forma mais eficiente e avaliar de forma mais

eficaz a segurança, eficácia e qualidade dos produtos. Como exemplo, o Dr. Slikker descreveu o Programa colaborativo de Sistemas Microfisiológicos desenvolvido pela Agência de Projetos de Pesquisa Avançada de Defesa (DARPA) a FDA e o NIH.

O palestrante explicou que o programa foi lançado para apoiar o desenvolvimento de microsistemas humanos, ou “chips” de órgãos visando detectar medicamentos seguros e eficazes de forma mais rápida e eficiente do que os métodos atuais, e antes de serem testados em seres humanos. O chip será carregado com tipos de células específicas que refletem a biologia humana. Ele será projetado para permitir várias leituras diferentes que podem indicar se um composto específico provavelmente será seguro ou tóxico para os seres humanos. DARPA e NIH executarão programas separados e independentes, mas eles trabalharão em estreita colaboração para garantir o máximo de benefícios e eficiências. Por exemplo, DARPA e NIH facilitarão colaborações entre pesquisadores e FDA para avançar os objetivos de ambos os programas. Com relação ao investimento do NIH de setenta milhões de dólares, o Dr. Slikker explicou que o objetivo é desenvolver microssistemas com maior complexidade (fisiologicamente preciso, geneticamente diverso e patologicamente representativo). O palestrante cita os RFAs: RFA RM-11-022, Sistemas Microfisiológicos Integrados para Eficácia de Medicamentos e Teste de Toxicidade em Saúde Humana e Doença (UH2/UH3) e o RFA RM-12-001, Microrganismos e tecidos humanos derivados de células / progenitores (U18).

O RFA é uma declaração formal que solicita pedidos de concessão ou de acordo de cooperação em uma área científica bem definida para atingir os objetivos específicos do programa. O Dr. Slikker mostrou um estudo de caso realizado pelo Dr. Kit Parker, do Grupo de Biofísica da Doença, do Instituto Wyss de Engenharia de Inspeção Biológica, Escola de Engenharia e Ciências Aplicadas da Universidade de Harvard. O estudo refere-se à construção de um coração em “chip” e o espaço de parâmetros de engenharia para construção (estrutura cardíaca): contratilidade, acoplamento elétrico e mecânico, ciclagem de cálcio, forma de célula, arquitetura do citoesqueleto, junções de aderência, expressão gênica, células vizinhas, limites da matriz extracelular, forças mecânicas extrínsecas. Após apresentar o estudo, o palestrante levantou as dificuldades de exploração do formulário para criar a função e como as células usam o formulário para funcionar. Além da dificuldade de manter um funcionamento real em multiescala.

Incorporating Novel Methods Into Integrated Approaches To Testing And Assessment Of Chemicals

Maurice Whelan, Ph.D., Professor, Head, Chemical Safety and Alternative Methods, European Commission, Joint Research Centre, Italy, EU

Dr. Whelan started his lecture saying that, in a quest to protect human health and the environment, scientists have new approaches and challenges to face. There is more pressure to do a better job and scientists are facing a transition to the use of *in vitro* systems. Dr. Whelan noted that there has never been such a fortunate position, with so many tools available. However, it is necessary to take in consideration applicability, uncertainty, and find ways to establish scientific credibility on what scientists are doing.

The speaker explained that “Predictive Toxicology” is the combination of (non-animal) experimental and computational methods to predict toxicological effect. These tools tend to be developed by communities that haven’t necessarily communicated over the years. It is difficult to convey a decision maker on how those tools may be integrated to make a prediction. Depending on the background, there are different interpretations and it is necessary to present those tools and make them understandable.

The Integrated Approach to Testing and Assessment (IATA) integrates and weights all relevant existing evidence and guides the targeted generation of new data, where required to inform regulatory decisions. Dr. Whelan explained that it was an attempt to frame the evidence in order to improve communication, and he thinks it is necessary to be explicit to what is the regulatory main question and what is at stake. According to the OECD Guidance Document 255, there are steps to follow in order to conduct the researches. Those steps are: problem formulation (definition of the regulatory need - hazard, safety assessment); consideration of existing constraints and consideration of the level of certainty required; gathering of existing information, *in vitro*, *in silico* (QSARs, read across, chemical category data); weight of evidence assessment through available information that provides sound conclusive evidence

for the specific need; generation of additional information and weight of evidence assessment.

Dr. Whelan outlined that, if a new approach came up, there should be six principles defined, described as “defined approach”. This approach complements the integrated approach and its principles: defined toxicological endpoint; defined regulatory purpose; description of underlying rationale and mechanistic basis; description of individual information sources used; description of how information is processed and combined and consideration of uncertainties.

Dr. Whelan explained that a “Reporting Template for DA” was proposed and used in a very effective manner. The introduction of different solutions enabled a very serious discussion and led to a change of law in Europe. Just by enabling communication, it had a powerful effect. The template includes solutions that were described by the speaker:

- Summary: concise overview of the approach;
- General information: identifier, date, authors, updates, references, proprietary aspects;
- Endpoint addressed: for example: skin sensitization;
- Purpose: for example: screening, hazard assessment, potency prediction;
- Rationale: underlying its construction, including reason for the choice of information sources and their linkage to known biological mechanisms. For example: key events;
- Brief description of individual information sources used: including responses measured and respective measures, detailed descriptions in the dedicated template;
- Process applied to derive the prediction: For example: sequential testing strategies, regression models, 2 out of 3 WoE, scoring systems, machine learning approaches, Bayesian networks;
- Chemicals used to develop and test the approach: used for selection of training and test sets, relevant information on both sets (chemical names, composition, and reference data). For example: data, readouts, predictions; limitations (and strengths) in the application of the approach with regard to technical constraints or wrong predictions;

-Predictive capacity: misclassifications and unreliable predictions rationalized to the extent possible;

-Known uncertainties: how uncertainties related to approach, structure, information sources and benchmark data translate into prediction uncertainty.

Regarding conventional toxicology, Dr. Whelan explained that, although scientists consider animal data as relevant, there are uncertainties related to it. He believes that one of the reasons there is confidence on the use of animal data is the fact that scientists are familiar with those uncertainties. Common familiar uncertainties are inter-species extrapolation and the estimate of the impact of missing studies. Dr. Whelan noted that it is necessary to start considering the uncertainties associated with the new tools, and go beyond it. He gave examples of inputs uncertainties (ambiguity, measurement uncertainty, sampling uncertainty, assumptions incl. default values, extrapolation uncertainty, distribution uncertainty), and uncertainty when combining inputs (ambiguity and excluded factors, relationship between components, distribution uncertainty, structure of the assessment, comparisons with independent data, dependency between uncertainties).

The speaker described how to establish the credibility of a theory. Scientific credibility is the willingness of others to use predictions to inform their decisions (*Schruben LW, Establishing credibility of simulations, Simulation, 34:101-105, 1980). It is established with a process of social epistemology to develop a shared knowledge and understanding between key actors (for example: developers, end-users, assessors, regulators) through (personal) interactions. In this concept, the process is as important as the result.

The speaker gave an overview of the “Credibility Matrix for Computational Biology” and explained that it was fascinating to try to understand how this matrix could lead to credibility. Types of validation used are epistemic, rational-empirical and quantitative. “Confirmed assumptions” encompass assumptions identification underpinning approach and their limitations and collation of observational evidence to justify each assumption. “Qualitative Concordance”, assesses the extent to which predicted behavioural trends match observance. “Quantitative Concordance”, quantifies predictivity with respect to target effect. “Explanatory Power” explains observed phenomena and behaviour (effects) using predictions, as well as situations and effects other than those on which they base the approach. “Internal Coherence” demonstrates approach that predicts already known result (calibration); demonstrates that perturbation of input parameters produces expected result; demonstrates that

predicted behaviour disappears in appropriate circumstances, and predictions unchanged by elimination of all sources of error. “External Consistency” predicts similar outcomes with an alternative approach; assesses reproducibility of approach in different environments; “Simplicity” demonstrates appropriate degree of complexity by removal of each core assumption producing a significant change in prediction; build narrative with appropriate detail that is both precise and concise.

Regarding the Credibility Matrix for Predictive Approaches, Dr. Whelan outlined that, in Europe, regulators want both biological and predictive approaches. One of the objectives is to establish the credibility of predictive toxicology approaches intended for regulatory purposes. Matrix’s data strength is related to availability, applicability and dependability. Knowledge strength is related to acquaintance with facts, truths and principles.

Dr. Whelan noted that if scientists understand the applicability of these tools, and work harder in a partnership in a way that all of the actors come to a common understanding of the solutions, the goal can be reached.

In conclusion, a key challenge in shifting to a predictive paradigm in toxicology is how to optimally combine various computational and *in vitro* methods to provide the information required for regulatory toxicology and chemical risk assessment. Although the development of testing strategies has been going on for some time, it is only recently that the Organization for Economic Cooperation and Development (OECD) has led efforts to define an overarching framework, known as integrated Approaches to Testing and Assessment (IATA). IATA captures many different ways to rationally exploit toxicological knowledge to guide the weighting and integration of information in order to draw a conclusion on the potential hazard or risk of a chemical. The IATA framework and associated guidance provide a very useful basis to explore both scientific and practical issues related to the design, performance assessment and regulatory utility of various alternative non-animal approaches to safety assessment. As scientists, end-users and regulators engage in developing and applying IATA, a number of issues are emerging that have to be grappled with, including: how to strike the right balance between flexibility on the one hand, embracing the rapid evolution of the scientific toolbox, and prescriptiveness on the other hand, motivated by practical considerations regarding implementation and acceptance; how to characterize sources of uncertainty that are specific to non-animal methods; and how best to establish the scientific credibility of proposed approaches to ensure the willingness of others to actually use them to inform safety decisions.

Final Comments and Q&A Session

1) I am puzzled by the matrix approach. How can you determine credibility?

The definition of the scientific credibility is not about being right. Those credibility factors must be well thought out. There is no absolute formula here. What matters is that the part agrees.

Incorporando novos métodos em abordagens integradas para testes e Avaliação de produtos químicos

Palestrante: Maurice Whelan, Ph.D., Professor, Head, Chemical Safety and Alternative Métodos, Centro Comum de Investigação da Comissão Europeia (CCI), EU

Dr. Whelan inicia sua palestra ressaltando que, a constante evolução dos setores envolvidos na busca da proteção à saúde humana e ao meio ambiente, de maneira ética e sustentável, desafia a ciência e as equipes técnicas envolvidas a buscarem novas abordagens para enfrentar os desafios atuais e futuros. Para o palestrante, essa evolução que traz constantemente novos desafios, também aumenta a disponibilidade de ferramentas e tecnologias para o avanço dos estudos. Neste caso, Dr. Whelan afirmou que, atualmente, o meio científico está em uma posição privilegiada para poder desenvolver as pesquisas, gerar inovação e desenvolvimento devido às ferramentas disponíveis. No entanto, é necessário levar em consideração a aplicabilidade dos estudos, as incertezas que podem surgir e encontrar maneiras de estabelecer credibilidade científica sobre as pesquisas em desenvolvimento.

O palestrante ressaltou que, atualmente, no universo de testes e avaliações de produtos químicos, a “Toxicologia Preditiva” vem cada vez mais crescendo e se desenvolvendo. Segundo o Dr. Whelan, a toxicologia preditiva moderna busca o desenvolvimento de metodologias experimentais in vitro (não envolvendo animais) e computacionais (in silico) de avaliação da toxicidade, com abordagens preditivas, que apontam o potencial de toxicidade de substâncias em conformidade com a fundamentação científica e a validação metodológica. Contudo, essas novas formas de abordagem e técnicas em Toxicologia, no atual contexto do risco químico, não simplificam ou facilitam o raciocínio toxicológico, mas sim exigem cada vez mais o conhecimento e o domínio dos saberes. O Dr. Whelan ressaltou que, nesse contexto complexo, as ferramentas da toxicologia preditiva, em muitos casos, tendem a

ser desenvolvidas por comunidades que não se comunicaram ao longo dos anos, tornando difícil transmitir um tomador de decisão sobre como essas ferramentas podem ser integradas para fazer uma previsão. Dependendo dos antecedentes, existem diferentes interpretações e é necessário apresentar essas ferramentas e torná-las compreensíveis. Esse é um grande desafio, segundo relatou o palestrante.

O Dr. Whelan destacou que, em um contexto geral, através dos testes *in silico*, *in vitro* e em último caso *in vivo*, é possível agrupar uma série de dados e avaliá-la dentro de um sistema de teste integrado, de maneira a gerar informações concretas para a avaliação de toxicidade de uma substância química, as chamadas estratégias de testes integrados (ITS) ou Abordagens Integradas de Testes e Avaliações (IATA). Assim, através de uma forma integrada e sistemática de organização dos dados toxicológicos, as técnicas alternativas tornam-se não só testes substitutos autônomos à experimentação animal, mas sustentam outros tipos de informação, ajudando, priorizando e otimizando a avaliação da toxicidade de uma substância. A Organização de Cooperação Econômica e Desenvolvimento (OECD) publicou princípios para validação de modelos de pesquisa para uso prático de agências de regulamentação. Esses princípios são: atividade biológica ou propriedade definida; algoritmo claro; domínio de aplicabilidade definido; avaliação apropriada da robustez e permutabilidade e interpretação da mecânica de funcionamento.

Seguindo esse cenário, o Dr. Whelan sugeriu que o surgimento de novas abordagens deveria seguir alguns princípios definidos. Uma “abordagem definida” que complementaria a abordagem integrada e seus princípios. Os termos deveriam conter: “endpoint” toxicológico definido; propósito regulamentar definido; descrição do fundamento subjacente e base mecanicista; descrição das fontes de informação individuais utilizadas; descrição de como a informação é processada e combinada e consideração de incertezas.

O Dr. Whelan explicou que um modelo de relatórios para avaliações foi proposto e usado de forma muito eficaz na Europa. A introdução de diferentes soluções permitiu uma discussão relevante e levou a uma mudança de lei na Europa. O modelo inclui soluções que foram descritas assim:

-Resumo: visão geral concisa da abordagem;

-Informações gerais: identificador, data, autores, atualizações, referências e aspectos prioritários;

-*Endpoint* endereçado: por exemplo: sensibilização da pele;

-Objetivo: por exemplo: triagem, avaliação de perigos, predição de potência;

-Fundamentação: subjacente à sua construção, incluindo o motivo da escolha das fontes de informação e sua ligação aos mecanismos biológicos conhecidos. Por exemplo: eventos-chave;

-Breve descrição das fontes de informação individuais utilizadas: incluindo respostas medidas e respectivas medidas, descrições detalhadas no modelo dedicado;

-Processo aplicado para derivar a previsão: por exemplo, estratégias de teste sequencial, modelos de regressão;

-Produtos químicos utilizados para desenvolver e testar a abordagem: por exemplo, dados *in vivo*, leituras, previsões; limitações/pontos fortes na aplicação da abordagem;

-Capacidade preditiva: classificações erradas e previsões não confiáveis racionalizadas na medida do possível;

-Incertezas conhecidas: como as incertezas relacionadas à abordagem, estrutura, fontes de informação e dados de referência se traduzem em incerteza de predição. Em relação à toxicologia convencional, o Dr. Whelan esclareceu que, embora os cientistas considerem os dados dos estudos realizados utilizando animais como relevantes, há incertezas relacionadas a ele. Ele acredita que uma das razões pelas quais há confiança no uso de dados de estudos com animais é o fato de que os cientistas estão familiarizados com essas incertezas. Para o Dr. Whelan é necessário começar a considerar as incertezas associadas às novas ferramentas que estão sendo utilizadas e ir além delas.

No decorrer da palestra, foi reforçada a importância de se estabelecer estudos com credibilidade no meio científico, para que as novas ideias venham ser disseminadas. Para isso, as pesquisas devem ser criteriosas fundamentadas nas melhores evidências disponíveis, buscando gerar publicações com melhor rigor científico

(estudos bem desenhados e bem conduzidos), compilar esses estudos, torná-los acessíveis aos profissionais da saúde, diminuindo assim, as incertezas. Através do conhecimento da melhor evidência científica disponível, o profissional pode associar esse conhecimento à sua expertise.

O Dr. Whelan relatou que modelos computacionais em biologia e ciência biomédica são geralmente construídos para ajudar a compreensão das pessoas dos fenômenos ou para informar decisões com consequências socioeconômicas. O palestrante citou que “a credibilidade do modelo é a vontade das pessoas de confiarem nas previsões de um modelo” e, muitas vezes, é difícil estabelecer modelos de credibilidade na biologia computacional.

Nesse contexto, o Dr. Whelan deu uma visão geral sobre a “Matriz de Credibilidade para Biologia Computacional”, uma matriz que foi proposta para permitir que tais modelos sejam categorizados em relação à sua testabilidade e fundamentos epistêmicos, para orientar seleção de um processo adequado de validação e fornecer evidências que estabeleçam credibilidade. São identificadas três abordagens para validação que podem ser implantadas, dependendo se um modelo é considerado não testável, testável ou está em algum lugar intermediário. Nos dois últimos casos, o processo de validação envolve a quantificação de incerteza, que é uma das principais variáveis de saída do modelo. Em relação à Matriz de Credibilidade para Abordagens Preditivas, o Dr. Whelan explicou que, na Europa, os reguladores querem abordagens tanto biológicas quanto preditivas. Um dos objetivos é estabelecer a credibilidade das abordagens de toxicologia preditiva destinadas a fins regulatórios. Para o palestrante, se os cientistas aprofundarem na aplicabilidade dessas ferramentas e trabalharem cada vez mais em parcerias, o objetivo pode ser alcançado.

Concluindo a apresentação, o Dr. Whelan afirmou que o grande desafio na mudança do paradigma preditivo em toxicologia é como combinar, de forma otimizada, vários métodos computacionais e in vitro para fornecer a informação necessária à toxicologia regulatória e avaliação de risco químico. Sendo assim, a OCDE encabeçou esforços para definir um quadro abrangente, conhecido como Abordagens Integradas de Testes e Avaliação (IATA). A estrutura da IATA e as orientações associadas fornecem uma base muito útil para explorar questões científicas e práticas relacionadas às abordagens alternativas de avaliações e testes de produtos químicos para avaliação de segurança. À medida que os cientistas, os usuários finais e os reguladores se envolvem no desenvolvimento e na aplicação da IATA, surge uma série de

Perguntas e Comentários da Plateia

1) Estou confuso com a abordagem da matriz. Como você pode determinar a credibilidade?

A definição da credibilidade científica não é sobre estar correto. Esses fatores de credibilidade devem ser bem pensados. Não existe uma fórmula absoluta. O que importa é a concordância entre as partes .

Session 4

Standards and Reproducibility

questões que devem ser exploradas no atual cenário regulatório. O palestrante finalizou ressaltando que é necessário encontrar o equilíbrio entre abranger a rápida evolução do conhecimento e caracterizar fontes de incerteza específica para estabelecer a credibilidade



científica das abordagens propostas, garantindo, assim, a disposição para que outros possam usá-las a fim de informar decisões de segurança.

Reproducible Toxicogenomics for Regulatory Decision-Making

Weida Tong, Director, Division of Bioinformatics and Biostatistics, National Center for Toxicological Research (NCTR), US Food and Drug Administration (US FDA)

US FDA Division of Bioinformatics and Biostatistics Director, Weida Tong elucidated important aspects of how toxicogenomics, an important field of science in the application of genomic technologies, can be useful for regulatory decision-making processes during his presentation at the 2017 Global Summit for Regulatory Science, held in Brasília. For example, referred to also as omics techniques, toxicogenomics can be used to globally determine molecular events associated with the effects of chemical, biological and physical agents on biological systems. However, the use and application of omics has been slower in hazard identification and regulatory risk assessment due largely to technical issues of data quality and reproducibility.

Consistent methods and agreed frameworks and processes for data collection, processing, analysis and interpretation are required to support regulatory assessments. Consensus among stakeholders on this issue will provide orientation and trust on how toxicogenomics technologies can be applied in regulatory decisions. With the object of discussing the challenges and progress in generating reproducible toxicogenomics results, Weida Tong opened his presentation.

Four definitions for the term were briefly shown in the introduction, but mainly the overall meaning is known by everyone and the key message Weida Tong wanted to convey is the high potential of these technologies in regulatory science. He emphasized the importance of omics for drug safety by illustrating the drug development process

phases, particularly the pre-clinical phase. Whether toxic or not, the study is conducted by comparison in order to identify the affected gene in the treated condition and establish a toxicity profile. The study's principle is comparing non-chemicals across different species and different doses to find out toxicity or not. During his presentation on Comparative Toxicogenomics and Reference Databases, Weida Tong mentioned TG-GATEs (Toxicogenomics Project-Genomics Assisted Toxicity Evaluation System), the large-scale toxicogenomics database consisting of data from 170 compounds (mostly drugs) with the aim of improving and enhancing drug safety assessment. The database was developed by a Japanese Toxicogenomics Project consortium (TGP) over the past 10 years, involving multiple *in vitro* and samples (analyzed during 4 days, 16 days and 28 days), 50 million dollars and 20 institutions. Most of the data generated by the project (e.g. gene expression, pathology, lot number) are freely available to the public via Open TG-GATEs.

A general workflow of a systems approach based on multi-omics technologies was illustrated for a toxicogenomics study. Through a single-dose or repeat-dose, or single time or multi-time toxicity experiment, genomics, proteomics and metabolomics data were collected at three different times and dose points independently. Then multi-omics data were integrated using various statistics.

Alternatively, significant analysis can be carried out first for data from each omics platform to determine differentially expressed genes, proteins and metabolites at distinct moments and followed with data integration. The systems model derived from either of these approaches must be validated on a new experiment. Different tools were introduced: computational models, apical measurements, molecular measurements and enabling technologies. In this specific presentation, the technology exemplified was genomics. About toxicogenomics (TGx) initiatives in a global standpoint, Weida Tong mentioned some examples of its relevance: FDA Critical Path Initiatives and Regulatory Science (key area for advancing medical products and personalized medicine); Tox21 and ToxCast programs for chemical testing; EU REACH and 3Rs Principle, and the position of the National Academy of Sciences through a research council committee dedicated to the application of toxicogenomic technologies to predictive technology and risk assessment. During the presentation, Weida Tong referred to the opening phrase - "Happy families are all alike; every unhappy family is unhappy in its own way." - from Anna Karenina by Tolstoy to better illustrate the challenges of applying TGx in risk assessment, as there are many questions that need to be answered to this end. How to attain a perfect marriage between regulatory agencies and research communities is one of them. Several characteristics must be

understood, such as toxicity is defined by doses, not by the medicine. For example, the decision-making process can be established through dose-response; point-of-departure and guilt-by-association methods, but how to define "response", "point" and "guilt" in the context of genomics? How to apply the concept of toxicogenomics? How to measure different points? Which genes and which point of departure can be used? Another aspect is the mechanism: MIE, MoA, AOPs, pathways, functions, networks...Use only one consistently for communication? Moreover, how about the gene activities: individual genes, DEGs, signature, gene-set...Are they reproducible? The study relation between *in vitro* and TGx - is *in vitro* sufficient? Finally, enabling technologies: Microarray, RNA-seq, qPCR - How to address 'evolving technologies'? Is it possible to obtain a list of reproducible DEGs? First, it is dependent on both the cut-off methods and threshold to select the list of DEGs, without considering the magnitude and direction of the expression. However, cut-offs approaches are not suitable to assess reproducibility.

Next, Dr. Weida Tong detailed how the FDA-led community wide consortium effort to assess technical performance and application of genomics technologies (microarrays, GWAS and next-generation sequencing) in clinic and safety evaluation concluded that microarrays are not fully reliable. The analysis about Microarray Quality Control (MAQC) pointed out several issues. Until now, the MAQC analysis has gone through 4 phases. 1. MAQC-I started in 2005 and was dedicated to assess the reliability of microarrays through repeatability and reproducibility, and counted with 137 participants and 51 organizations. The results were published in six papers, in 2006. 2. MAQC-II was done from 2006-2010, and assessed microarray based biomarkers through clinical use and safety evaluation. This phase counted with 202 participants and 97 organizations. The results generated 13 papers published in 2010. 3. Conducted from 2008-2014, MAQC-III-SEQC assessed the reliability of next-generation sequencing (RNA-seq) and compared it with microarrays. This phase had more than 180 participants and 73 organizations, and generated 10 manuscripts. 4. The current and ongoing phase, MAQC-IV-SEQC, started in 2015.

The study consists of performing a QC and reliable use of Whole Genome Sequencing (WGS) and Targeted Gene Sequencing (TGS) in clinical application and regulatory science research. In brief, Weida Tong gave more information on a decade of MAQC/SEQC studies and its contribution to reproducible genomics. He described the key aspects of the study design of each phase and commented on the 7 different mode of actions applied to the MAQC studies, while observing that not every chemical will be dissolved in water. Additionally, he explained that 27 chemicals were used to show how many and which genes are associated with chemicals. The simple experiment

consisted of breaking the gene half-and-half (high and low expressed gene). Finally, members of ECETOC Data Analysis Framework Task force put together a team to analyze the dataset. The group analyzed which gene is differential expressed and which is not. Then we started analyzing the agreement between both using methods t-test and ANOVA (the same). A significant difference was observed between both methods. In addition, the standard error was determined between two methods. While t-test considers 2 samples out of 4, ANOVA considers 4 samples.

Finally, all results were validated with PCR to determine the best methodology. In short, Weida Tong highlighted the differences among all statistics, and that even if the correct answer will probably never be achieved, the minimum number of errors will be ensured. In the attempt to save all genes, Limma method had the best performance. In determining how many samples are really needed for reproducibility, Dr. Weida Tong considered 6 samples a balanced trade-off.

To conclude his presentation and reflect the results of the toxicogenomic studies and its reproducibility, Dr. Weida Tong rephrased Tolstoy's opening sentence: "Reproducible results are all alike; every irreproducible results is irreproducible in its own way."

Final Comments and Q&A Session

After describing the methodologies applied, Weida Tong was available for the Q&A session. One participant wanted to know how to identify the bad genes that had to be eliminated, but Dr. Tong explained that although he didn't have an exact answer, his working group can track some genes that behave badly. Another participant questioned the message for a more exact conclusion in defining the best genes for PCR, but Weida Tong clarified that the focus of the studies was defining the use and the context to be able to be more precise in identifying the errors.

Toxicogenômicas Reproduzíveis Para Tomada de Decisão Regulatória

Weida Tong, Director, Division of Bioinformatics and Biostatistics, National Center for Toxicological Research (NCTR), US Food and Drug Administration (US FDA)

O Dr. Tong deu início à sua fala mencionando que trataria sobre toxicogenômica (TGx), apresentando suas várias definições: longa, média ou curta.

Uma definição longa: uma nova subdisciplina científica de toxicologia que combina as tecnologias emergentes de genômica, proteômica e bioinformática para identificar e caracterizar mecanismos de ação de tóxicos conhecidos e suspeitos.

Uma definição média: um campo científico que visa estudar a complexa interação entre o genoma da célula e os produtos químicos (estressores) no meio ambiente.

Uma definição curta: uma subdisciplina científica emergente que combina toxicologia com genômica.

A definição para o FDA é: estudo de segurança / toxicidade e patologia relacionadas à medicamento no nível de expressão gênica em estudos pré-clínicos; combinação de ciências toxicológicas com análise de genes de microarranjo.

Diante de várias definições, o Dr. Tong informou que a toxicogenômica é basicamente o estudo de toxicologia com tecnologias genômicas. Tem sido amplamente usada no desenvolvimento de medicamentos para avaliar a toxicidade ambiental.

Apresentou a toxicogenômica para a segurança de medicamentos em estudo comparativo entre ratos tratados e ratos não tratados para identificar os genes

afetados na condição tratada (identificação de genes diferencialmente expressos). Os genes se expressam diferencialmente nos ratos e a partir disto resolve-se pelo mecanismo específico a ser adotado.

Segundo o Dr. Tong, o Instituto queria entender o perfil de toxicidade do terceiro composto alocado a diferentes espécies, e, a partir do perfil gênico, foi possível rastrear a toxicidade.

Relatou que para uma abordagem mais ampla da toxicogenômica, foi realizada a abordagem multi-ômica e toxicologia de sistemas em uma amostra de 4 tratamentos de 4 dias, até 28 dias. Importante é perceber que a toxicogenômica é mais uma das ferramentas para prever toxicidade dentro de diversas outras ferramentas. Auxilia na compreensão mecanicista detalhada da toxicologia e na previsibilidade de efeitos adversos, além de ser um novo paradigma para a avaliação do risco. Mas como combinar todas as informações para compreender o perfil toxicogenômico?

Existem iniciativas toxicogenômicas trabalhadas por alguns institutos. A iniciativa de caminho crítico e ciência reguladora do FDA considera a toxicogenômica como a chave para o avanço de produtos médicos e medicina personalizada.

Ainda existem o Tox21 – projeto interinstitucional colaborativo e o ToxCast – projeto central da EPA, dentre outros.

O Dr. Tong relatou que ainda não considera a toxicogenômica para o processo decisório regulatório. Apresentou as mudanças na aplicação da TGx na avaliação do risco, que pode ser para tomada de decisão – pela dose resposta, como ponto de partida, ou por associação (as moléculas são comparadas a outros compostos para construir um perfil de segurança para implementar na toxicologia e regulação); na concentração no mecanismo; pela atividade dos genes; pelo estudo da toxicogenômica *in vitro* e *in vivo*; pelas habilidades das tecnologias (Microarranjo, RNA-seq, qPCR, etc.).

No entanto muitos questionamentos ainda são feitos. Existem caminhos adversos. Então, perguntou ele, qual mecanismo é seguro para se comunicar com a agência? Quais expressões gênicas para determinar qual o gene para o mecanismo? – usar o sistema da toxicogenômica para escolher o gene. Qual a relação entre *in vitro* e *in vivo*? Baseados na plataforma: PCR, TGx, qual a tecnologia para construir o desenho

do experimento e escolher o gene e tomada da decisão para campo regulatório?

O Dr. Tong comentou que múltiplas estratégias foram selecionadas, como a Tecnologia MicroArray, RNA-seq, e qPCR, e que a meta é como podemos gerar genes diferentes reproduzíveis para tomada de decisão. Poucas diferenças diziam que o MicroArray não era confiável.

Foi realizado estudo de controle da qualidade do MicroArray – MAQC para avaliar a confiabilidade técnica e a aplicação de tecnologias do MAQC em uso clínico e avaliação de risco. O estudo iniciou em 2005, e já foram terminados 3 projetos para o MicroArray, estando atualmente no quarto projeto, com intuito de melhorar a capacidade de interrogar variações genéticas e o impacto na saúde.

O primeiro projeto (MAQC-I) foi para avaliar a confiabilidade de microarranjos com 137 participantes de 51 organizações; o segundo projeto (MAQC-II) foi para avaliar biomarcadores baseados em microarranjos com 202 participantes de 97 organizações; o terceiro projeto (MAQC-III/SEQC) foi para avaliar a confiabilidade do sequenciamento da próxima geração de genes e compará-lo com microarranjos com 180 participantes de 73 organizações. O quarto projeto (MAQC-IV/SEQC2) foi para controle de qualidade e uso confiável do genoma integral e sequenciamento de genes direcionados em aplicações clínicas e pesquisa científica regulatória.

Alguns pontos importantes no projeto MAQC/SEQC, como, por exemplo as análises de amostras de formas diferentes em laboratórios diferentes. Se a resposta for diferente não é confiável.

O Dr. Tong relatou que em 2006, no primeiro grupo de artigos, a reprodutibilidade teve pouca significância. Como conclusão do primeiro projeto foi destacada que a reprodutibilidade não é igual à significância estatística. A reprodutibilidade é uma terceira dimensão além da sensibilidade e da especificidade, e não é comumente considerada pelos estatísticos. É preciso uma nova métrica para equilibrar reprodutibilidade e significância estatística.

Considerando uma década de estudos de MAQC/SEQC e sua contribuição para a reprodutibilidade genômica, foi apresentado que, no MAQC 1, todos os genes foram criados iguais; no SEQC1, nem todos os genes foram criados iguais; no Beyond

MAQC, nem todas as estatísticas foram criadas iguais. Os projetos contribuíram para a comunidade de pesquisa na montagem da base de dados. Ainda foi apresentado o desenho do estudo SEQC1, com 21 substâncias químicas (nem todo produto químico impacta da mesma forma), com o objetivo de comparar o MicroArray versus RNA-seq. O intuito era de observar quantos genes se expressavam diferentes para cada molécula química e qual a concordância entre as 2 plataformas. Os genes foram divididos em mais ou menos expressivos e foi montada uma equipe de trabalho para avaliar os dados específicos.

Como resultado, verificou-se que o RNA-seq possui uma sensibilidade melhor para genes menos expressivos que o MicroArray. A concordância entre as duas plataformas é alta para os genes mais expressivos, não para os menos expressivos.

Outro experimento – o GLP 300 – também foi apresentado. O experimento foi administrado para analisar a múltipla geração com camundongos fêmeas grávidas no dia 6 de gestação - antes de nascer ao dia 21 pós-parto. A primeira amostra com mesmo composto, mesma amostra e mesmo tempo; tudo anotado no passo a passo. Os dados foram alimentados no projeto, com as diferenças de dados estatísticos usados pelas equipes.

Foram observados resultados diferentes, mudando o método estatístico. A diferença significativa foi entre o t-Test e o ANOVA. O ANOVA considera as 4 amostras. Também foram validados os resultados com PCR para ver a melhor metodologia: ANOVA, t-Test e SEQC. Como resultado, o ANOVA apresentou menor concordância com PCR – nem todas as estatísticas são iguais. É preciso ver a melhor metodologia para sequência genômica.

Como finalização da palestra foram apresentadas algumas recomendações:

-Nem todos os genes nascem iguais. Os genes se comportam de forma dinâmica. A estrutura de erro varia entre os genes, dependendo da tecnologia. A recomendação é de remover os genes que se comportam mal. Há muito trabalho sobre isto para os biólogos.

-Nem todos os métodos estatísticos são criados iguais. Não há um método correto, e devemos nos concentrar no menos equivocado. O método mais preciso para analisar dados de sequenciamento é o LIMMA.

-Dobre as amostras e duplique a reprodutibilidade. Uma boa medida é de 6 amostras para garantir reprodutibilidade.

-MAQC-1 reproducible DEGs rule (fold-change + p-value) – recomendação de classificar os genes e removê-los com valor de p menor que um limiar.

Os resultados reproduzíveis são todos parecidos; todos os resultados irreproduzíveis são irreproduzíveis ao seu modo. O Dr. Tong informou que há uma nova sociedade, a MAQC, com resumo a ser publicado em 2 meses.

Questionamentos e Comentários da Plateia

1) Como saber quais os genes são os vilões que queremos eliminar?

Ainda não há uma metodologia perfeita para isto. Há concentração na variação gênica. Provavelmente é o gene que deve ser eliminado.

2) Se tivessem 73 organizações no consórcio, qual gene deveria fazer parte? Todos teriam o mesmo comportamento no medicamento, mesma resposta repetidas vezes?

Na verdade acredito que poderá ser feito, mas não em outros tipos que nascem na molécula. Será que esses efeitos podem a fazer tomada de decisão do campo regulatório?

Standards in Precision Medicine – China’s Perspective

Leming Shi, Ph.D., Professor and Director, Center for Pharmacogenomics

Professor at the School of Life Sciences and Shanghai Center of Fudan University in Shanghai, Leming Shi established and directs the Center for Pharmacogenomics. Dr. Shi’s research focuses on pharmacogenics, bioinformatics, and cheminformatics aiming to realize precision medicine by developing biomarkers for early cancer diagnosis, prognosis, and personalized therapy. As a Principal Investigator at the US FDA from 2003 to 2012, Dr. Shi conceived and led the MicroArray and Sequencing Quality Control (MAQC/SEQC) project aimed at realizing precision medicine by standardizing genomics and bioinformatics.

One important aspect of precision medicine intends to deliver the right medicine to the right patient at the right dose at the right time, thus maximizing drug efficacy and minimizing adverse effects. Therefore, the implementation of precision medicine depends particularly on the availability of predictive biomarkers. However, there is a lack of reliable predictive biomarkers for guiding treatment selection based on a patient’s omic profiles, and many factors are involved. The MAQC/SEQC project has demonstrated that the irreproducibility of omic data for accurately distinguishing patients at a genome scale and the lack of reference data sets for evaluating the pros and cons of many competing bioinformatics tools are important contributing factors. Dr. Leming Shi’s presentation introduced the background, rationale, objectives, and implementation plans of China’s precision medicine initiative launched in 2016 with several government-funded research projects addressing biospecimens and cohorts, phenotypic data, omic profiling, big data, and clinical applications. Special emphasis is being placed on the quality control and standardization of each step in the life-cycle of a precision medicine study. During the presentation, Dr. Leming Shi detailed 5

main points: irreproducibility in omics and bioinformatics; the MACQ project; China's Precision Medicine Initiative; China's Standardization Efforts for Precision Medicine; and the Precision Medicine Knowledge Base.

He proceeded showing the formula for predictive biomarkers ($y=f(X)$) used to accurately predict patient outcomes (y) based on the patients' omic profiles, using a bioinformatics function (f). However, the number of validated biomarkers is very limited and does not match the level of investment. For example, only 162 biomarkers (drug-marker pairs) were used in FDA's drug labeling. It is also one of the main causes of the lack of predictability and explains the low productivity in our field. Biomedical results cannot be reproduced and there are several examples. Non-consistent results total 80% and patients cannot trust this kind of result. "Success" is rare in drug development, as it can cost more than US\$ 2 million and take from 12-15 years. Leming Shi also showed briefly some scientific articles whose central themes were the lack of reproducibility and standardization in the biomedical field.

In researching control x treatment, Dr. Leming Shi showed there are different microarray platforms, with the same pair of RNA samples. On the other hand, different data analysis methods are executed with the same VGDS data set. The results are low-cross platform concordance = mutations reported or drugs recommended and low-cross method concordance in somatic mutation calling. Concordance corresponds to 25-50% for the same data set. Stating some findings from MAQC projects, Dr. Leming Shi emphasized the fact that there are too many ways for analyzing the same microarray. So what one should be used among more than 10 million combinations? (Image processing, background handling, transformation, normalization, gene selection, classification, biological interpretation etc.)

The low success rate is confirmed in clinical trials: Cancer (5%). But how should one differentiate good and bad compounds? The fact is there is no way of measuring this precisely. In short, approximately 50% patients benefit from drug treatment and 75% cancer patients do not benefit from treatment. Unfortunately, there is no way to define who can benefit. In China and in the USA, Serious Adverse Drug Reactions (SADRs) cause more than 200,000 deaths per year. There are still many questions to be answered to attain precision medicine.

China's Precision Medicine Initiative was an essential theme of Dr. Leming Shi's presentation. Founded in early 2016, the core of the project has been funded by the government over the past 2 years in order to identify new and existing good technologies. The goal is using sample and data to identify precision biomarkers.

In total, 98 projects are funded by government group. The project combines top institutions, including Fudan University. Aimed at precision medicine, ongoing researches include 10 types of cancer, type 2 diabetes, rare disease, etc. Other factors such as Biospecimen, Omics, Big Data, and Phenotype were highlighted when describing the key elements of Precision Medicine, mainly based on Diagnosis, Prognosis, Therapy, Monitoring, and Prevention. Following this entire process will enable the precision medicine.

Leming Shi emphasized the importance of standardization, while highlighting Quality Control for Precision Medicine. Some aspects of this process, such as Reference materials, Applications and Benchmarking Datasets were also illustrated.

Another element mentioned was the Biometrology, the national metrology standard used in China. The Gold Standards for Chinese Genome was rapidly illustrated as it consisted mainly of an NIM-lead community to develop Chinese standards. Not even half of other labs participating presented reliable results from these tests. The results are to be used to guide patient treatments.

Finally, the Chinese Quartet Study Design was described as responsible for developing reference materials and reference data sets for multimomics platforms. Among the studies, the analysis comprehended family DNA, RNA, Proteins and Metabolites. Employed WGS, Genotyping, Methylation, RNA, Proteomics, Metabolomics. This data was analyzed by many international institutions and was able to identify better results from this study, encompassing 1277 patients and 20172 samples.

The results were shared to develop a system to enable precision medicine called Knowledge Base and that showed the relations involving patient, treatment and drugs. The result was a 4-cycle relation: Disease; Gene; Variant and Drug. Clinically understandable process, the idea is that this system can help patients. To exemplify this, Dr. Leming Shi talked about a 2-year daughter that carried the same rare mutation as her mother, cases that occur in a daily basis. In short, precision medicine is the process of carrying out analyses in every phase of the process.

After explaining the concept of Precision Medicine and its key elements, Leming Shi answered questions from the audience. One of the questions referred to the molecular basis. Can we quickly identify the molecular basis of the disease to find the right treatment? Do you think the end of clinical trial is near? Dr. Leming Shi clarified that even though sometimes the genetic markers were identified, many times it was

too late for a solution. The best would be to move to an early diagnosis. In other cities in China this was not successful, thus, the treatment did not succeed. The last question was related to the best molecular profile to use. But Dr. Leming Shi was unable to provide a precise answer as an effective method has not been identified yet. Although there is a priority for these 4 types of molecular signatures, there is no definite answer to this question.

Padronização em medicina de precisão – A perspectiva da China

Leming Shi, Ph.D, Professor and Director, Center for Pharmacogenomics, School of Life Sciences and Shanghai Cancer Center, Fudan University, China

O Dr. Shi iniciou agradecendo a participação e informando que não pode falar por toda a China, mas fala por ele mesmo com a intenção de cobrir algumas questões. Relatou que queria falar sobre os desafios e o que aprenderam pelo MAQC.

Apresentou um resumo do que seria a palestra em 5 pontos: a irreprodutibilidade no Omics e bioinformática; o Projeto MAQC; a iniciativa de medicina de precisão na China; os esforços de padronização da China para a medicina de precisão; e a base de conhecimento da medicina de precisão.

Iniciou o primeiro slide sobre a medicina de precisão e a farmacogenômica, exemplificando que mesmo que seja administrado o mesmo medicamento para as pessoas, podem ser geradas respostas ou não respostas desses pacientes, ou ainda efeito adverso em outros pacientes. Podem resultar em diferentes fenótipos. Se não houver resposta, há necessidade da medicina de precisão.

O Dr. Shi explicou que o interesse é garantir que o modelo tenha previsibilidade, chamados de biomarcadores de previsibilidade. Informou que o conceito de biomarcadores é aplicado em vários campos e que o número de biomarcadores validados é muito limitado e não corresponde ao nível de investimento.

Informou que os dados são compartilhados no repositório e os biomarcadores são utilizados para o diagnóstico, prognóstico, monitoramento e para selecionar o

tratamento adequado, e que apenas 162 biomarcadores (pares de marcadores de fármaco) foram utilizados na rotulagem de medicamentos do FDA, a partir de 13 de maio de 2014.

Ressaltou que o sucesso no desenvolvimento de medicamentos é raro e custa em torno de 2 bilhões, e demora, aproximadamente, entre 12 e 15 anos. O palestrante também relatou que há falta de questões referentes à reprodutibilidade e à padronização no campo biomédico. Há falta de previsibilidade nos resultados biomédicos publicados, e que a reprodutibilidade é o fundamento da ciência. Comentou que começaram a trabalhar para responderem o porquê dos resultados não serem reproduzíveis. Explicou que o que estão fazendo hoje na medicina de precisão é identificar mutações genéticas para pacientes e descrever a toxicidade a partir das mutações.

Os resultados de pesquisa em diferentes plataformas de MicroArray com o mesmo par de amostras de RNA demonstrou pequena sobreposição. Há uma baixa concordância entre as plataformas sobre as mutações relatadas ou medicamentos recomendados. Segundo o Dr. Shi, os pacientes não confiam nesses resultados. Houve muito trabalho, e apenas 40% de previsibilidade nas decisões e 25% de concordância em mutações de genes. O resultado depende da plataforma usada para as amostras dos seus pacientes.

Os resultados também relatam uma baixa taxa de sucesso para exames clínicos – 11% para todos e somente 5% para câncer, por exemplo. Muitos ensaios são realizados antes da aprovação de medicamentos pelo FDA. Não existem bons métodos para analisar como diferenciar compostos bons e ruins.

Aproximadamente 50% dos pacientes se beneficiam dos tratamentos com medicamentos, sendo apenas uma taxa de 25% de pacientes oncológicos que se beneficiam, restando 75% sem este benefício pelo tratamento. O Dr. Shi relatou que eles não têm a melhor forma de caracterizar os pacientes como bons ou maus para a escolha do medicamento.

O Dr. Shi ponderou que é muito difícil regular no mercado um composto aprovado como medicamento, e ainda é mais difícil na China. Contudo, está aprovado há 3 anos, desde 2014, pelo FDA, um medicamento na China e pessoas estão se beneficiando deste medicamento. É necessário que sejam identificados os medicamentos com riscos potenciais para a saúde e desenvolver métodos para os pacientes que se beneficiarão do tratamento.

Ainda apontou que existem componentes para o desenvolvimento de biomarcadores: fenótipo, bioinformática, e omics. Mas também existem armadilhas, na qual um erro pode comprometer todo o processo.

Em relação ao MAQC, expôs o que se desenvolveu em mais de 10 anos, com mais de 100 organizações e mais de 300 participantes. O MAQC-I, entre 2004 e 2006, sobre os genes diferencialmente expressos (DEGs) resultou em 6 artigos; o MAQC-II, entre 2007 e 2010, que tratou dos biomarcadores e GWAS, resultou em 12 artigos; o MAQC-III (SEQC), entre 2008 e 2014, que tratou do controle de qualidade e sequenciamento da próxima geração, resultou em 10 artigos. O MAQC IV (SEQC 2), com início em 2014, está em andamento e trata de eficácia e prevenção de reações adversas a medicamentos (medicina de precisão), com desenvolvimento de materiais para aumentar a objetividade de métodos para gerenciar mutações genômicas.

O Dr. Shi complementou sua fala apresentando a iniciativa de medicina de prevenção da China. A primeira tarefa é desenvolver novas tecnologias para aplicação clínica e gerar dados confiáveis de amostras de população saudável, por meios de grandes coortes de populações saudáveis e doentes (tarefa 2). A integração, o armazenamento, a utilização e o compartilhamento dos dados biomédicos de amostra (tarefa 3) auxiliam na pesquisa para o diagnóstico e prevenção de precisão e seleção de dados no tratamento de doenças (tarefa 4). Como tarefa 5, segue-se na demonstração da utilização integrada da medicina de precisão, na aplicação clínica.

Foram financiados pela China 98 projetos de iniciativa à medicina de precisão, em que muitos dólares foram investidos. Segundo o palestrante, a Universidade recebeu a maior parte do financiamento. A iniciativa desta medicina quer certificar-se da existência de bons dados de sobrevivência e padronizar os dados para utilização em correlação de fenótipos.

Houve grande esforço de trabalho colaborativo entre a Universidade, o Instituto de Metrologia; Institutos Nacionais de controle de alimentos e medicamentos e outras organizações. O Dr. Shi informou que querem desenvolver métodos para avaliar a confiabilidade de diferentes questões para a medicina de precisão.

A certificação de confiabilidade de medidas de marcadores biológicos é realizada pela biometrologia, que foi conceituada na apresentação como a ciência da biomedicina,

com base na teoria da biomedicina, no padrão de medição e na tecnologia de biomedicina, para permitir a comparação global (nacional ou internacional) dos resultados da medição bioanalítica do valor característico biológico, com rastreabilidade pelo Sistema Internacional de Unidades, ou unidades acordadas internacionalmente.

Os mensurados biológicos incluem, mas não se limitam, a genes, proteínas, DNA, enzimas, antibióticos, compostos biológicos, metabólitos, micróbios, células, e assim por diante.

O valor característico biológico é definido como conteúdo, sequência, atividade, estrutura, etc., com número e unidade específicos, e determinado pelo método primário, método de referência ou procedimento de referência.

São oferecidos padrões de ouro para o genoma chinês. Entre 2016 e 2018, está sendo desenvolvida a RM – CHINESE QUARTER RM e HUAXIA – 1 DNA RM.

O Dr. Shi esclareceu que o Instituto Nacional para Controle de Alimentos e Medicamentos fez o controle de qualidade e desenvolveu a tecnologia no campo e materiais de referência. Também desenvolveu bases de dados para câncer de mama e outros tipos de ensaios genéticos. Ainda mencionou que pelo menos metade dos laboratórios na China não conseguiram realizar testes para desenvolvimento de amostras de direcionamento de tratamento dos pacientes.

Na China, existe o estudo do Quarteto Chinês – o desenho é para o desenvolvimento de materiais de referência e conjuntos de dados de referência para a Plataforma Multi-Omics. O desenho é para identificar DNA, RNA, proteína e metabólitos. O MACQC é gerado a partir deste estudo para análise de dados. Como exemplo da utilização deste estudo, foi citado que, em gêmeos idênticos, tudo que não está presente nos pais não deveria estar presente nos filhos.

Também mostrou o estudo de farmacogenômica em um novo medicamento contra diabetes para avaliar os seus diferentes efeitos em cada lote com 1.272 pacientes e 20.172 amostras. O Dr. Shi comentou que tentaram promover e aproximar-se dos padrões internacionais, trabalhando muito próximos a isso.

Sobre o sistema para ajudar na medicina de precisão, ponderou que ainda estamos

no início da medicina de precisão. Ainda há conhecimento limitado sobre a base de conhecimento de genes e as variantes na relação entre doença e medicamentos. É preciso explorar novos conhecimentos. O controle de qualidade e a padronização são essenciais.

Como conclusão da palestra, o Dr. Shi informou que está sendo desenvolvido um sistema em que o hospital coleta dados e os alimenta na base para interpretação, esperando poder ajudar esses pacientes. Apresentou dois casos clínicos: um de uma paciente de 28 anos com câncer de mama e uma filha de 2 anos com mutação gênica, assim como outro de um paciente de 49 anos com câncer de pâncreas e dois filhos. A pergunta lançada foi: “O que podemos fazer para a filha dessa pessoa que carrega a mutação da mãe? Como prevenir?”

A palestra foi finalizada com a informação do Dr. Shi de que a Conferência do MACQ 2017 ocorreu em abril de 2017, nos Estados Unidos, e que a Conferência MAQC 2018 está prevista para fevereiro de 2018, em Shangai, na China, com a temática: Reprodutibilidade em aplicação clínica da genômica.

Questionamentos e Comentários da Plateia

1) O Sr. apresentou dois exemplos de pacientes com câncer. Pela base molecular consegue-se identificar o que está acontecendo para o tratamento adequado? Podemos identificar a base molecular da doença para encontrar o tratamento? Um ensaio clínico é suficiente?

Muitas vezes o paciente já chega na fase final do câncer. Mesmo que encontremos os marcadores genéticos e validemos o tratamento, muitas vezes é tarde. Temos que fazer o diagnóstico mais cedo. Esses pacientes perdem a oportunidade do tratamento correto, não têm a chance de acessar a melhor terapia possível. Acho que este deveria ser o caminho a seguir para acessar o caminho desde o início.

2) Existem vários tipos de metodologia de perfil para o DNA e metabólitos. Com base na sua experiência, que tipo de perfil molecular é relevante para o diagnóstico ou é necessário usar todos?

Não sei, por isso a utilização de vários recursos para este tratamento. Ainda não sabemos o método melhor. Temos prioridade para a assinatura.

Towards Reproducible *in silico* practice via OpenTox

Barry Hardy, CEO, Douglas Connect and President, OpenTox Association

Managing director at Douglas Connect, Barry Hardy talked about the leading global platform OpenTox and its potential to increasingly benefit emerging regulatory frameworks during the Global Summit 2017. His presentation was focused on showing how new technologies are essential for regulatory science, more specifically by highlighting reproducible *in silico* practice via OpenTox and discussing themes such as reproducibility, predictive model and other related topics. The presentation aimed mainly at presenting proposals for discussion by the community based on observations on the current status and the goals related to the implementation in practice.

Together with his team, Barry Hardy works on the development of new solutions in industrial safety assessment. He has coordinated the OpenTox project in predictive toxicology and the ToxBank infrastructure development project. Barry is currently the president of the OpenTox Association, an international non-profit association based in Switzerland and founded in 2015. According to Article 4.1 “The purpose of the Association is to promote the community-based exchange and use of open knowledge, methods, tools, data and reference resources and standards including OpenTox software and the OpenTox Application Programming Interfaces (APIs) in the scientific activities of predictive toxicology, safety assessment and risk management, including the “3Rs” goal of the Reduction, Refinement and Replacement of Animal Testing.”

Firstly, Barry Hardy shared some activities on the work being done and explained the basic concepts and keywords related to OpenTox. One of the major tasks was how to

combine data from different places, and how to use new methods to replace animal testing. For example, one of the issues was how to build software that would predict toxicity. It was not only about building predictive models, but also observing how predictive uses are constantly changing. In addition to building an application with a set of principles, another concern was to implement best practices based on quality, reliability, robustness, interoperability, reproducibility, harmonization, completeness, open and confidence.

After this brief introduction about OpenTox, Barry showed some functions of the interface and explained the concept of ontology, which basically resembles the need for a common language. The definition of ontology and controlled vocabulary in OpenTox is an imperative so as to standardize and organize high-level concepts, chemical information and toxicological data.

Emphasizing the importance of interoperability, Barry Hardy commented upon some of the challenges in achieving this framework such as being able to combine more than one system and benefit from this combination. One of the goals of their work is trying to be semantically interactive. To exemplify the wide variety of OpenTox, he used Korean dinner and dishes. The harmonization between all of these toxicology level layers has not been achieved yet, but as soon as this happens, we will be able to rely on the data available. If this harmonized data is placed in the cloud, search problems will also be solved as metadata will consequently be harmonized as well. In short, the facts raised by Barry Hardy conveyed in a consensus: the community agreeing on a common language for the domains of science. Basically, community discussions to conclude what are the terms agreed by all are urgently required.

In this context, he also mentioned NanoCommons, an important initiative funded by the European Commission with the proposal “to create an openly accessible e-infrastructure of cutting-edge scientific and managerial excellence, provided by a combination of research-intensive academic groups and SMEs serving the current and future (unmet) needs of the key research communities and pivotal industrial users and regulators.”

Another issue constantly discussed in regulatory science is Reproducibility, which is the ability to reproduce all aspects of an experience and part of the scientific method. According to Science, a well reproduced result is arriving at a consensus. But is there a reproducibility crisis? Most scientists agree that this is an issue that needs to be

addressed. *In silico* reproducibility concerns for the formulation of a framework has not been achieved until now.

Case studies shown include methods that are pretty well understood: building validated predictive model for a toxicology endpoint (ToxCreate); generating a weight of evidence including uncertainty for a Bayesian-based integrated testing strategy (ITS); and executing the data processing of a toxicogenomics dataset and providing a biological analysis and visualization of the processed data signature on perturbed pathways and biological processes (Tx). Go back to incorporate all of these principles, and see if studies from 5, 10 years ago can be reproduced. Take a case and repeat it. Try to document exactly what was done, what software was used, etc. And if it is not reproducible, see where. Maybe the theme of the next conference discussion will be the results of this comparison.

Another example was the integrated testing application enabled through a partnership between Procter and Gamble and Douglas Connect. This case is interesting in terms of clear knowledge, and includes a well defined pathway, and 2-3 validated essays.

In silico toxicology methods are characterized only by evidences, and by providing a journey to the future, and predicting the uncertainty. Set the goals and reproduce the work. Chemical was categorized in 4 different classes and although not 100% approved, we were able to get quite close. The object is to make this method user-friendly.

He talked about the work done from Japan to Korea, where a team of 25 worked together evaluating data analysis with community-based Hackathons. The aim of this case was to discuss how to use all of these technologies. The work will be developed with signature blocks and the results shall be presented soon.

Another initiative worth mentioning is the *in silico* toxicology (IST) protocol consortium, organized by Glenn Myatt. This international consortium includes regulators, government agencies, industry, academics, model developers, and consultants across many different sectors initially with the intention of creating the overall strategy for an *in silico* protocol development. Working subgroups will be developing individual *in silico* toxicology protocols for major toxicological endpoints, including genetic toxicity, carcinogenicity, acute toxicity, reproductive toxicity, developmental toxicity, etc. These subgroups are open for additional participation.

We are taking feedbacks from regulators, possible to interact in several ways,

especially to help creating an open risk system to be used by all and assessing the risk of drugs, pesticides and cosmetics with a common goal.

Final Comments and Q&A Session

The presentation ended with a question from the audience that mainly questioned the procedure after the genomics data was sent to the FDA. The participant wanted to know how the analysis was done and why they made a claim in certain findings. He completed stating that when talking about reproducibility, algorithms had to be viewed as a black box. Barry Hardy told the participant that he doubted this reproducibility would be attained one day without openness. The intention is to try to create a Linux, to drive quality, industrial strain. Everyone should be able to follow as much details as possible for a certain set, but he agrees it is challenging and will not be achieved overnight. The last question was how to avoid time consuming behaviors, such as analyzing data set errors in Excel, containing 20000 genes. Barry Hardy agreed that data management is indeed a challenge, so collaboration and contributions are critical. And this translates into knowledge base, expertise, transparency, and community-based platforms.

Rumo À Prática Reprodutível *In Silico* por meio Do Opentox

Barry Hardy, Ph.D, Managing Director, Douglas Connect GmbH Technology Park Basel, Switzerland

O Dr. Hardy iniciou sua fala comentando que era bastante estimulador estar participando do evento e poder aproveitar as atividades desenvolvidas, que é sempre bom encontrar oportunidades de trabalho em conjunto e que boas coisas saem de boas conversas, o que estava ocorrendo no evento.

Informou que compartilharia as atividades que foram desenvolvidas no passado e outras perspectivas do futuro para uma prática *in silico* com evidências para a tomada de decisão.

Apresentou o que é o Open Tox – “O objetivo da Associação é promover o intercâmbio baseado na comunidade e o uso de conhecimentos, métodos, ferramentas, dados, recursos de referência e padrões abertos, incluindo OpenTox Software e OpenTox Application Programming Interfaces (APIs) nas atividades científicas de toxicologia preditiva, avaliação de segurança e gerenciamento de riscos, incluindo o objetivo “3Rs” de “Redução, Refinamento e Reposição de Testes de Animais” (Associação OpenTox, fundada em 2015, artigo 4.1).

O Dr. Hardy comentou que a ênfase dada é na integração, de os cientistas manterem o mesmo diálogo, e que o conhecimento é traduzido em software que pode ser acessado para o conhecimento do trabalho e do estatuto.

Exibiu o Software – Toxicity Prediction que, segundo o palestrante, não é apenas

para construir modelos preditivos, mas também para olhar como a ação preditiva está mudando. Pode ser usado como um desenho para estudos e ser pensado na construção de software com princípios para garantir as Boas Práticas. O palestrante ressaltou que deve-se pensar em uma ontologia aberta para gerar boa reprodutibilidade, e citou alguns princípios implementados pela Associação para as Boas Práticas, como qualidade, reprodutibilidade, interoperabilidade, confiabilidade, robustez, harmonização, completude, abertura e confiança.

Segundo o palestrante, o Open Tox é uma comunidade que desenvolve as melhores práticas e princípios para chegar em uma meta melhor. Disse que em uma pergunta feita sobre o que é Open Tox, tentou explicar, durante um jantar comunitário, com ingredientes específicos colocados à mesa, com os participantes sentados à mesa conversando e chegando nos resultados. Entende que o jantar seria uma boa ontologia e que a diversidade de pratos seria o Open Tox. Ainda com informações do palestrante, existem dados oriundos de agências dos Estados Unidos e da Europa, mas não existe uma camada de harmonização que traduz em metadados comuns. O Open Tox quer chegar nessa meta de dados harmonizados de toxicologia para análise de risco. Quer gerar uma plataforma confiável. O Dr. Hardy acredita que assim serão economizados tempo, quando se procura informação, e o esforço das pessoas, quando recebem vários dados em diferentes planilhas. Se harmonizados estes dados em nuvem, realmente pode-se solucionar os problemas de busca de dados e abordá-los. Esclareceu o que é ontologia – uma comunidade que concorda em ter uma linguagem comum para uma finalidade. “Uma ontologia é uma denominação e definição formal dos tipos, propriedades e inter-relações das entidades para um domínio do discurso.”

O palestrante ressaltou que, para interagir com a comunidade regulatória, precisa-se trabalhar com a ontologia aberta. Também comentou sobre a ontologia para Segurança Nano (eNanoMapper), montada de múltiplas fontes. Uma ontologia para segurança de nanotecnologia. O palestrante informou que é preciso uma ontologia única, e que estão trabalhando nesta. Solicitou que outras pessoas se juntem ao processo. Destacou outro processo que segue financiado pela União Europeia - a NanoCommons - comunidade internacional e infraestrutura (2018). Cada projeto usa uma diferente abordagem para trabalhar os seus dados.

O Dr. Hardy mostrou também o conceito de reprodutibilidade, já que destaca que é o assunto principal. “A reprodutibilidade é a capacidade de uma análise completa de um experimento ou estudo ser duplicado, seja pelo mesmo pesquisador ou por

outra pessoa trabalhando de forma independente, ao passo que a reprodução de um experimento é chamado de replicação. Reprodutibilidade e replicação juntos estão entre os principais princípios do método científico”. Segundo o palestrante, é a análise, a modelagem, tudo que entra na pesquisa. É uma característica da ciência moderna. Se não houver reprodutibilidade, então não há ciência. Na ciência, um resultado precisa ser bem produzido. Não é apenas a capacidade de reproduzir um experimento, mas chegar a um consenso que gere confiança. “Um valor específico obtido experimentalmente é considerado reprodutível se houver um alto grau de concordância entre medições ou observações realizadas em espécies, replicadas em locais diferentes por pessoas diferentes, isto é, se o valor experimental tiver uma alta precisão.

Entretanto, em ciência, um resultado muito bem reproduzido é aquele que pode ser confirmado usando tantas configurações experimentais e tantas linhas de evidências quanto possível.”

O Dr. Hardy mencionou a reprodutibilidade in silico como componente crítico, que diz respeito à formulação de um quadro dos princípios e práticas necessários para reproduzir de forma confiável uma computação ou análise de dados com confiança. Informou que falta trabalho para se chegar neste ambiente e para se chegar lá é preciso trabalhar de forma ágil e compartilhar resultados.

Exibiu 3 propostas de estudos de caso:

- 1) Criando um modelo preditivo validado para uma etapa final de toxicologia (Tox-Create).
- 2) Gerando um peso de evidências, incluindo incerteza para uma estratégia integrada de teste baseada no método bayesiano (ITS).
- 3) Executando o processamento de dados de um conjunto de dados toxicogenômicos e fornecendo uma análise biológica e visualização da assinatura de dados processados em percursos e processos biológicos (Tx).

Apresentou a TOX HQ - Aplicação de Teste Integrado em colaboração entre a Procter and Gamble e Douglas Connect, trabalhando juntos na avaliação de segurança. É uma plataforma aberta que permite a consulta e os comentários da comunidade. A plataforma TOX HQ é um exemplo de sensibilização da pele até a produção da rede bayesiana. A reprodutibilidade in silico utiliza-se de evidências. Toda evidência dá uma forma de olhar o valor e contribuir na abordagem. As evidências são o caminho

para o futuro, de análise matemática. Segundo o palestrante, a primeira meta é reproduzir o trabalho; classificar os elementos químicos em 4 tipos (a calculadora Chemaxon LogP conseguiu reproduzir a precisão da rede bayesiana relatada na literatura). Utilizar os dados crus e trabalhá-los é uma tecnologia que permite progredir bastante com a meta de reprodutibilidade.

O Dr. Hardy informou que fizeram parceria com o Japão, no ano passado (2016), para trabalharem juntos com o Open Tox. A Plataforma funcionou com a inserção dos dados de forma harmonizada. Ele diz acreditar que o caso é de interesse. Ainda comentou que esse software e os estudos de caso foram levados para o Japão e para a Coreia e foi realizado um evento que ajudou na construção da compreensão de trabalhar nos dados. Declarou que foi levado a refletir sobre a tecnologia e uma das novas iniciativas é a ideia de tentar descobrir como usar a tecnologia para olhar alguns casos e mostrar como criam assinaturas na Avaliação de Tecnologia Blockchain. Em novembro de 2017, haverá uma Conferência para apresentação dos resultados finais dos projetos. Em relação à avaliação a respeito da integridade, procedência e auditoria de dados da Tecnologia Blockchain, citou o caso de uso para garantir a integridade dos dados e a proveniência dos dados para o gerenciamento de dados genômicos. Mostrou também os benefícios, abordando a integridade dos dados assegurada em todas as etapas do processo e em todos os ambientes; e que podem ser combinados a prova de integridade dos dados, os caminhos de auditoria e a conformidade com o consentimento do paciente.

O palestrante considerou que o consórcio de protocolos de toxicologia in silico (IST) é uma iniciativa boa: um consórcio internacional que inclui reguladores, agências governamentais, indústria, acadêmicos e consultores em vários setores diferentes. Este consórcio desenvolveu inicialmente a estratégia geral. Os subgrupos de trabalho são/serão o desenvolvimento de protocolos de toxicologia individuais in silico para os principais pontos de referência toxicológicos, incluindo toxicidade genética, carcinogenicidade, toxicidade aguda, toxicidade reprodutiva, toxicidade para o desenvolvimento, etc. Os subgrupos de trabalho estão abertos para participação adicional.

O Dr. Hardy finalizou chamando a atenção da necessidade de mais feedback dos reguladores que querem melhorar para interagirem e gerarem melhores produtos. Citou que “a nossa missão é colocar nosso planeta e seus ocupantes que precisam de nossos cuidados no cerne de tudo o que fazemos.” “Vamos trabalhar juntos para um mundo mais seguro para o desenho e que a comunidade científica nos leve para um desenho mais seguro.”

Questionamentos e Comentários da Plateia

1) Reprodutibilidade tem que ter uma forma de se interrogar os “blackbox”. Teria algo a dizer sobre isto?

Sim. Eu duvido que cheguemos nesta reprodutibilidade sem abertura. Existe a caixa preta que precisa estar aberta; o código aberto analisado por muitos operadores. Queremos o melhor código do mundo. Queremos que o código tenha a força e que possa ser revisado. Há um grande desafio.

2) Tínhamos uma forma padronizada de processo que leva muito tempo para processar a ciência dos dados trabalhados com dados maiores. Como vai olhar gene por gene e ver o que está ou não correto? Como podemos evitar esse tipo de erro?

Por prática de gestão de dados. Muitos erros vêm da forma de como são processados. Revisão dos colegas. Deveríamos poder usar container onde tudo que um faz fique disponível para o outro. Conversas e diálogos, palestras, gerar transparência e discussões comunitárias.

Reproducibility Considerations for Nanotechnology Products for Regulatory Review

Anil Patri, PhD, Director, NCTR-ORA Nanotechnology Core Facility, National Center for Toxicological Research (NCTR), US Food and Drug Administration (US FDA)

With more than 10 years of experience in nanotechnology and co-author of over 65 publications on the subject, Anil Patri, director of the NCTR-ORA Nanotechnology Core Facility at US FDA, talked about emerging technologies, standards and reproducibility in nanotechnology and how the global increase of nano applications in drugs, devices and consumer products is paving the way for new advances in science, technology and medicine. First of all, Dr. Anil Patri gave an overview that included defining nanotechnology, naming some of its applications in medical products, providing a landscape of products submitted to FDA, and discussing considerations on quality and reproducibility, and highlighting some of the standards needs involved.

Nanotechnology applications have been the theme of many conferences, scientific meetings and studies on novel technologies. As such, it needs to be carefully defined and requires obviously new standards and regulations. So what is exactly qualified as nano in the US, in Europe and across the world? Apart from being new phenomena that arise from bulk material, the definition of nanotechnology can have slight variations in the US and in Europe. For example, the size can range from 1-1000 nanometers, but there are also product applications beyond 1000 nanometers.

Anil Patri described some of the benefits of nanotech in 3 areas: drugs, devices

and food. Some of the advantages to medical products include the possibility of increasing bio availability, altering bio distribution, augmenting drug action, easily stabilizing degradable drugs, and enabling targeted/controlled drug delivery of API. As for devices, they are used in many scenarios and formats, such as stronger and lighter implantable devices, or portable, sensitive detection devices, and can offer smarter diagnostics multiplexing capability, as well as enhanced and *in vitro* imaging. They enable better recovery times after surgery. Finally, in food areas there are several applications, such as food contact material and personal care products.

When considering whether FDA regulated products involve nanotech, some points have to be taken into account. If a material or end product is engineered to have at least one external dimension, or an internal or surface structure, in the nanoscale range (approximately 1 nm to 100 nm); and if a material or end product is engineered to exhibit properties or phenomena, including physical or chemical properties or biological effects, that are attributable to its dimension(s), even if these dimensions fall outside the nanoscale range, up to one micrometer (1,000 nm).

Anil Patri showed the gradual increase in the submissions and of medical products containing nanomaterials in the last 40 years. Consequently, complexity has increased too. In this analysis, data from more than 350 products show an increase in the submissions of drug products containing nanomaterials over the last two decades. Nanotechnology was observed in medical devices, specially *in vitro* diagnostic devices and in imaging areas. Most of the critical differences between the drugs are the use of soft materials. In relation to devices, the main features are most metals and some kinds of materials.

Historically, the first nano size (95-96) was observed in a medical drug for cancer, encapsulated in a liquid vessel. Despite this increase of submissions containing nanomaterials, the FDA has no new rules for nano, so old rules still apply. The same rules apply because producers must present a description of their products. Regulations and Law do NOT separate nanotechnology products. National Cancer Institutes approve 100 cases worldwide. Out of 100 projects, 90% were irreproducible. After internal review, it was found that they were not reproducible as a lot of different qualities alter the bio particles.

In the last years, there were at least 1000 publications on the theme. Most of them do not measure the coding application, which is a challenge for regulatory purposes. As done in drug processes, toxicity levels must be monitored in nanomaterials too. Identify the quantitation of drug loading, how much is free, how much is encapsulated.

No major differences from usual drug analyses.

One has to measure compounds, for example, polymers, while some particles may end in an unsuitable area. Also, it alters the safety and efficiency of the drug. Beyond that there are other types of measurement. Dr. Anil Patri showed some research for formulation that has already been approved. The pharmacokinetics of the drug shows its properties and what changes are observed. Through different batch distributions, you may observe different alterations. There are a lot of representations and good rules for excellent measures; however, most of the results are limited. Some particles have denser codes than others. All must be measured, but there are not enough measurement methods yet and the methods depend on the nanomaterial. Also, multiple methods may be required to check size and fractionation may be required to define polydispersity.

After illustrating some issues and giving some examples during traditional landscape analyses when verifying nanomaterials, Anil Patri mentioned the 2016 Global Summit on Regulatory Science (GSRS16) specifically about 'Nanotechnology Standards and Applications'. A major goal of this summit was to establish an inventory of research, documentary standards and reference materials (RMs) critical to advancing the responsible development and safety evaluation of nanotechnology based products. He detailed some of the decisions taken and further steps aimed at defining material Standards (SRMs, RMs, and CRMs) and Representative test material for the development of consensus on the need for nanotechnology standard, and briefly outlined the current scenario. For instance, reference materials must be produced, but not all countries and institutes are able to produce them.

Different standards that exist in nanotechnology were analyzed through several agencies. Examining these existing standards in this pre-meeting, we defined that standards are really needed and have to be effective. Joint efforts from Europe, the US and Asia identified the most urgent needs in nano technology. Finally, to facilitate collaboration among stakeholders and nanotech representatives, we established which technology each agency is developing. There was also a dedicated session about liposomes. The outcome is a prioritized list of standards and the next phase is to deal with these standards. Finally, Dr. Anil Patri summarized that nano tech is an extremely promising field, specially for the medical area, despite all the failures. Therefore, it is important to work together with all stakeholders to improve these methods.

Final Comments and Q&A Session

After the presentation, Anil Patri answered some questions from the audience. Most of the questions were related to which standards to use specifically for nanotechnology in the search of reproducibility. For example, ISO standards are not applicable for nanotech in most cases. Submission processes will become much easier when we analyze and develop standards, critical for regulatory reviews. How to quantify these standards is very important.

Another participant questioned how realistic it is to actually generate new standards. Anil Patri confirmed that this is a time consuming process as a consensus must be reached among the regulatory agencies. If different entities can analyze 10 different standards, the idea is to limit to a number and become more effective. Through this process, we can significantly alter the submission process.

Asked about bio modeling in nanotech, the behavior of nano particles, depending on their interactions, and the possibility of achieving an ideal nanotechnology, Anil Patri mentioned the *in vitro* process done in blood cells with the removal of outliers. Some of them became standards, but there is still the challenge of how to model a particle. You have a certain degree of coding, so you should eliminate everything that is not working and focus on what is working. In fact, you can find those 40 protocols available in the web.

Considerações Sobre Reprodutibilidade Para Produtos Nanotecnológicos Para Revisão Regulatória

Anil Patri, Ph.D., Director, NCTR-ORA Nanotechnology Core Facility, National Center for Toxicological Research (NCTR) , US Food and Drug Administration (US FDA)

O Dr. Patri apresentou-se e informou que estão colaborando com a União Europeia e as tecnologias emergentes na área de reprodutibilidade na nanotecnologia.

Iniciou sua fala com o aviso por escrito no seu primeiro slide de que as opiniões expressadas eram do apresentador e não deveriam ser consideradas como posição oficial ou política do FDA.

Também apresentou o que, em termos gerais, abordaria em sua palestra: nanotecnologia; aplicações em produtos médicos; panorama de produtos submetidos ao FDA; considerações sobre qualidade e reprodutibilidade; normas necessárias.

Mencionou que a nano, de alguma forma, já tem aplicação nos últimos 40 anos. O palestrante informou que, em 2016, houve uma cúpula global deles sobre a nanotecnologia e a partir desta, entenderam a necessidade desta área.

A nanotecnologia é definida em várias formas e de várias diferentes organizações. Mas de iniciativa internacional é um fenômeno único, conceituado pela razão do tamanho.

O palestrante apresentou os benefícios da nanotecnologia para os medicamentos, para os dispositivos e para os alimentos. Os benefícios aplicados aos medicamentos relacionam-se com o aumento da biodisponibilidade; alteração da biodistribuição; o aumento da ação do medicamento; a fácil estabilização; e a capacidade multifuncional. Para os dispositivos, são relacionados benefícios como dispositivos mais leves e fortes e implantáveis; alteração ou melhora das propriedades de adesão; dispositivos de adesão portáteis, sensíveis; diagnóstico mais inteligente; capacidade de multiplexação; imagem aprimorada *In vivo*, *Ex vivo*.

Para os alimentos, os benefícios relacionam-se como: os alimentos, produtos e cuidados pessoais. Informou que o FDA está observando as submissões de novos medicamentos e que alguns já foram aprovados. Nesta área são vistos os dispositivos implantados que aumentam a adesão com tempo de recuperação mais rápido.

Mencionou que o FDA não possui uma definição formal para o produto regulado envolvendo a aplicação da nanotecnologia, porém duas considerações são referenciadas:

- Se um material ou produto final é projetado para ter pelo menos uma dimensão externa, ou uma estrutura interna ou de superfície, na escala nano (aproximadamente 1 a 100 nanômetros (nm));

- Se um material ou produto final é projetado para exibir propriedades ou fenômenos, incluindo propriedades físicas ou químicas ou efeitos biológicos, que são atribuíveis às suas dimensões, mesmo que essas dimensões se afastem da escala nano, até um micrômetro (1.000 nm);

O Dr. Patri relatou que existem mais de 350 materiais contendo nanotecnologia para revisão pelo FDA. Isto não é novo, já está ocorrendo há 40 anos, mesmo antes de usar o termo nano. Há um aumento gradativo de medicamentos e dispositivos médicos contendo nanotecnologia que chegam para submissão do FDA. Quanto aos dispositivos médicos, os de teste *in vitro* predominam.

Citou também um aumento na complexidade. O palestrante explicou que o primeiro medicamento para câncer data de 1995, que era um medicamento encapsulado em polímero e agora está mais complexo. Não existem novas normas para a nanotecnologia, as antigas ainda são aplicadas porque é a mesma legislação.

Os patrocinadores precisam descrever as características físicas e químicas e a estabilidade para as substâncias do medicamento. São exigidas medidas, como identidade, pureza, força, qualidade, potência, biodisponibilidade, processo de fabricação e controle e procedimentos analíticos, incluindo procedimentos alternativos. Talvez outras medidas passem a ser exigidas.

O Dr. Patri esclareceu que várias propriedades da nanotecnologia podem interferir na segurança e na eficácia dos produtos. Dependendo do tamanho e da biodisponibilidade, pode haver interferência também. As diferenças na distribuição de tamanho conduzem à biodistribuição diferencial, alteram a toxicidade dos órgãos-alvo, a segurança e a eficácia do medicamento.

Os métodos de medição dependem do nanomaterial. Podem ser necessários vários métodos para verificar o tamanho; a fração pode ser necessária para definir a polidispersão.

O palestrante informou que alguns medicamentos já têm muitas publicações, mas que não medem a cobertura lote a lote, consistentemente. Esta questão é um desafio para submissão regulatória. Alguns fenômenos mudam, como a estabilidade e a pureza.

Além das propriedades de nanotecnologia, existem as de função: as propriedades de nanoformulação e funcional. Os métodos para avaliar as propriedades funcionais são diferentes. Existem sistemas direcionados e outros fragmentados que mudam dependendo da nanopartícula. Se mudar as formulações, a disposição de tamanho muda também. Quer dizer que poderá haver toxicidade que não se apresentou nos estudos. É importante usar métodos múltiplos. Ainda foi ressaltado que as imagens são muito úteis para a nanotecnologia.

Existem fatores relacionados aos revestimentos de superfície de medicamentos que influenciam as interações biológicas, tais como: covalente versus não covalente, composição, peso molecular, grupo final, densidade do revestimento, heterogeneidade, taxa líquida, hidrofobicidade/hidrofilicidade. Em relação ao efeito do tamanho da partícula para o medicamento e a biodisposição, foi relatado que, ainda que sejam medicamentos com perfis idênticos, se houver diferença no tamanho da partícula, há modificação no perfil de eficácia do medicamento, mesmo que a farmacocinética seja igual.

Existem várias representações e coberturas da nanotecnologia. Podem ser mudadas a composição, os polímeros (peso molecular), a funcionalidade, o que interfere na toxicidade da cobertura. Por isso é importante desenvolver padrões. O palestrante informou que estão estudando esses padrões.

A diferença nas características da superfície pode causar, dramaticamente, resultados diferentes in vivo. Conseguiu-se ver a absorção diferente no fígado e a estabilidade em estudos in vitro. Uma consideração cuidadosa, calibrações, controles e medidas são importantes para tirar conclusões dos ensaios e kits tradicionais in vitro.

Muitas pessoas não fazem controle de inibição de diferenças. Dependendo do ensaio, interfere no resultado e pode-se chegar em falsos negativos, impactando nos estudos in vitro. Conduzir esses estudos e medidas em adequação é muito importante.

O Dr. Patri relatou que padronização de métodos e metodologias ajudam na revisão regulatória e que o FDA trabalhou com outras organizações nos Estados Unidos, como SRMS, RMs, CRMs e representantes de material de teste.

Existe a necessidade de polarizar as medições. Estudos entre laboratórios é a prática realizada para fazer uma medida usando 3 conjuntos de dados diferentes das empresas. Esses padrões precisam ser documentados e há necessidade de usar materiais de referência para realização dos estudos e para validação pelas agências padronizadas.

O Dr. Patri informou que, em 2016, houve um esforço colaborativo de agências e organizações internacionais de regulação, padronização e pesquisa, e partes interessadas da academia e da indústria para observarem as normas e aplicações da nanotecnologia. Muito trabalho foi realizado pelos comitês, envolvendo os Estados Unidos, a União Europeia e a Ásia.

As metas geradas deste trabalho foram:

-Educar um amplo grupo de partes interessadas sobre o estado da arte em ciência da nanotecnologia, métodos de medição e padrões para aplicações regulatórias;

-Identificar as necessidades mais imediatas em ciência da nanotecnologia, métodos de medição e padrões relevantes para aplicações regulatórias;

-Facilitar maior coordenação entre as partes interessadas no desenvolvimento de padrões.

Como resumo do Comitê Global Summit 2016, o palestrante comentou que foram realizadas 6 sessões; e que produziram uma lista de prioridades de padrões e que estão, no momento, desenvolvendo esses padrões (alguns já existentes). Foi apresentada uma lista priorizada para medicamentos – medicamentos derivados de nanotecnologia. Materiais de referência na área de alimentação também foram desenvolvidos. Como exemplo: copo plástico usado para café quente – ainda não se sabe o que pode ser migrado.

A palestra foi concluída com as informações de que a nanotecnologia tem muitas aplicações promissoras; as investigações e a reprodutibilidade completas são fundamentais para a revisão regulatória; o FDA produziu muitos documentos de orientação para ajudar os patrocinadores; e padrões colaborativos baseados em consenso ajudam a indústria.

Questionamentos e Comentários da Plateia

1) O Sr. desenvolveu padrões para os nanomateriais. Como os padrões e diretrizes vão chegar aos nanomateriais produzidos?

O FDA reconhece os padrões produzidos em consenso. Só reconhecemos 4 de 90. Uma vez que são desenvolvidos a partir do consenso, o FDA reconhece os padrões e a partir deste reconhecimento a indústria poderá usá-los.

Desenvolver padrões é crítico para a regulação. É atributo importante para o nanomaterial.

2) Quantos padrões o Sr. gostaria de ter agora? Qual a lista viável de padrões para compostos?

Todos os membros do comitê tem que aprovar, por isso demora em torno de 2 anos para aprovação. Se conseguíssemos 10 em 1 ano, em 5 anos, teríamos 50, seria ótimo.

3) O que o Sr. acha em relação as biomodelagens?

Nos ensaios em 2016, tentamos fazer modelagem de uma partícula. É muito difícil porque a porosidade é exponencial. Depois de 90 falhas aprendemos 90 lições. Todos os protocolos estão disponíveis em nosso site.

Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)

Anna Zhao-Wong, MD, PhD, Deputy Director, MedDRA Maintenance and Support Services Organization (MSSO)

MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) is a rich and highly specific standard medical terminology developed by the International Council for Harmonization (ICH) to facilitate sharing of regulatory information internationally for medical products used by humans. It is used for registration, documentation and safety monitoring of medical products both before and after a product has been authorized for sale. Products covered by the scope of MedDRA include pharmaceuticals, vaccines and drug-device combination products.

Anna Zhao-Wong, deputy director and manager for the MSSO (Maintenance and Support Services Organization) Terminology Development and Services, is responsible for leading several MedDRA development projects, such as the expansion of medication error, pharmacogenetics / pharmacogenomics, and medical device adverse event terms in MedDRA, and the mapping of CTCAE and ICD-9-CM terms to MedDRA. She also provides medical support of terminology maintenance, and oversees MedDRA training and help desk services. Dr. Zhao-Wong also conducts face-to-face and webinar training courses for participants from regulatory authorities and the biopharmaceutical industry.

Her presentation provided a more in-depth understanding of MedDRA and its application in adverse event reporting and product safety monitoring, such as signal detection. It also included an introduction of the scope, hierarchical structure,

characteristics, and maintenance of MedDRA. In addition to an overview of the features of MedDRA regarding visualization, analysis and retrieval of MedDRA-encoded safety data, Anna Zhao-Wong provided examples from regulatory authorities to describe how MedDRA is frequently used to retrieve and present aggregated data to optimize signal detection.

First of all, she highlighted the importance of transforming the large volume of safety data in effective data. This process is called pharmacovigilance. Within this process, Anna Zhao-Wong referred to the Golden Triangle, formed by 3 key areas that a drug needs to meet to be successful: Efficacy – Safety – Quality. Additionally, it must treat efficiently, with quality and be safe for the patient. US FDA, EMA, Health Canada and MHLW/PMDA (Japan) are some examples of regulatory safety databases coded in MedDRA.

All activities related to MedDRA are regulated by ICH, specifically to attend medical requirements. Its structure facilitates data retrieval, analysis and visualization of safety data. MedDRA speaks in terms of safety data, and is applicable to several products, not only drugs, but biological products. As it is applied to several cycles, MedDRA data will be found in many places. Currently available in 11 languages, it is associated to an 8-numerical code unique to all languages.

The MedDRA Maintenance and Support Services Organization (MSSO) maintains, supports and distributes MedDRA with the object of meeting regulatory needs today and in the future. Headquartered in Washington, DC, the organization has a staff also in France, Germany, Spain and in the UK. MedDRA is a user-responsive terminology panel with international physicians who decide what should be adopted or not. Users may submit change requests to the MSSO for consideration. Then, MSSO reviews and implements approved changes. There are twice yearly official updates (March and September).

MedDRA is a standard terminology used in ICH E2B Electronic Transmission of Individual Case Safety Reports (ICSRs) and in ICH M4E Electronic Common Technical Documents (eCTD). Having a MedDRA database is only the first step in pharmacovigilance. The next is to enable the visualization of these safety data to all. Based on system organ classes, all data is divided in 4 categories: 1. Anatomical classes; 2. Physiological base; 3. Etiological – infections, neoplasms, congenital and genetical disorders; 4. Not disease oriented, but based in researches, investigations and product issues. All data collected can be seen through 27 System Organ Classes (SOC). Below the 27 SOC, the other levels are: High Level Group Term (HLGT) (337); High Level Term (HLT) (1,738); Preferred Term (PT) (22,499); Lowest Level Term (LLT) (77,248). The history of the drug is shown through these different categories.

Next steps include analyzing safety signals. Signal detection consists of structure and size. For example, take any of the 27 SOC, referred to as a tree, or visualize many branches, each containing 5 levels. Below the SOC, there are many different types of terms. Take cardiac disorders as an example. Among these disorders, there are several specific types of cardiac disorders. This was shown more in detail in the Hierarchy example, when it is possible to get in-depth details about the cardiac disorder (SOC), such as related cardiac arrhythmias, rate and rhythm disorders, tachycardia, arrhythmia, etc. until reaching a level called LLT, which are the synonyms. By looking at the 5 levels, you increase the specificity and obtain exact information about the disease. By showing the utility of the levels, similar concepts are grouped together, and the signal gets stronger as you go up the hierarchy. This is exactly how this is applied in the FDA review process and in pre-market drug safety assessment. Reviewers can look at all levels of the hierarchy (including SMQs, or Standardized MedDRA Queries) and identify safety signals. Then, see what the strongest signals are and interpret them. The hierarchy and levels allow the reviewer to identify the differences between treatment and control groups, finding the signals. Then, the reviewer can drill down to see the determinant factors of that level or signal. Many times, based on preclinical trials, there might be suspicions based on other results. In this case, while doing a clinical trial, the safety reviewer would have something in mind, but it needs to be proved.

For this it would be necessary to go back to the high hierarchy level, instead of limiting. For example, if you have an anaphylactic reaction that could manifest through many ways, as well in our respiratory system or cardiovascular system. This reaction would guide how to diagnose the type of reaction, considering the SOC.

Signal detection in EudraVigilance, for example, when analyzing their data, they consider not only LTT and HTT levels, but also the SMQ level. Therefore, they can choose what to use, and it provides them with proof based data for a final review decision. In 2013, more than 1,000,000 ADR reports were received. Of these, 2,449 potential signals were reviewed by EMA's signal validation team. In total, 43 signals were validated, prioritized and analyzed, where 21 of them led to a recommendation for changes in product information. Finally, one signal led to a formal evaluation of the benefit-risk balance via an Article 31 referral.

Although the Access to MedDRA and User support is done through subscription, there are free options for universities, regulators, non-profit, academics, and healthcare providers. Only commercial users pay for MedDRA, and prices vary accordingly to

Final Comments and Q&A Session

After giving all the important details about MedDRA, Anna Zhao-Wong explained to one of the participants how to perform an analysis of patients in treatment and control groups that are taking one or several medicines. She clarified this is seen during the trial, while in the post marketing you see the uses. Then you compare the data with the uses.

their revenue. Lowest subscription starts at U\$171. Regardless if it is free or paid subscription, the support provided is the same. US FDA has one subscription for everyone. Approximately 5000 organizations use MedDRA in 106 countries. Support and free training is offered to all subscribers.

Dicionário Médico Para Atividades Regulatórias (Meddra)

Anna Zhao-Wong, M.D., Ph.D.

A palestra foi iniciada com a Dra. Zhao relatando que graças às demandas regulatórias, a sua instituição recebe muitos dados de segurança, mas esses dados precisam ser transformados em algo informativo, que possa ser processado pelo nosso cérebro e usado no processo decisório.

A palestrante esclareceu que o dicionário é utilizado para a farmacovigilância, e a métrica é o processo. Continuou relatando que, para ter sucesso, o medicamento precisa atingir alguns requisitos, chamados por ela de triângulo dourado: eficácia, segurança e qualidade. O medicamento deve ser efetivo, ter qualidade e ao mesmo tempo ser seguro para os pacientes que decidem utilizá-lo. A Dra. Zhao relatou também que a MedDRA foi expandida para codificar dados, a pedido do FDA, e que muitos bancos de dados de segurança regulamentares têm sua base de dados codificados em MedDRA, a exemplo: US; EMA; Health Canada, MHLW / PMDA. Foi explicado o que é a MedDRA: Med = Médico; D = Dicionário para; R = Regulatório A = Atividades; Ou seja, uma terminologia médica padrão ICH. O ICH (Conselho Internacional para "Harmonização" de "Requisitos Técnicos" para Farmacêutica para uso humano) é o padrão para terminologia. Todas as atividades são governadas pelo ICH que desenvolveu a metodologia para as demandas regulatórias. A estrutura e as regras facilitam a coleta de dados. O ICH é a linguagem internacional utilizada para segurança de medicamentos. Aplica-se a uma ampla variedade de produtos: vacinas e produtos de dispositivos médicos. É utilizada em várias fases de ciclo de um produto. Desde o primeiro até o último. A MedDRA possui 3 pontos específicos:

- Facilita o intercâmbio de informações clínicas através da padronização;
- Ferramenta importante para avaliação de produtos, monitoramento, comunicação, troca de registros eletrônicos e supervisão;
- Suporta codificação (entrada de dados), recuperação e análise de informações clínicas sobre produtos médicos humanos, incluindo produtos farmacêuticos, biológicos, vacinas e combinação de medicamentos e dispositivos.

A palestrante informou que o código MedDRA é usado por: autoridade reguladora e bancos de dados da indústria; relatórios de segurança individuais de casos e resumos de segurança; farmacovigilância e detecção de sinais; informações de segurança da Empresa Central; aplicações de Marketing; publicações; informação de prescrição; propaganda. Está disponível e publicado em 11 línguas associadas a um código numérico de 8 dígitos.

A palestrante considerou que traduzir dados de uma língua à outra é bastante fácil. A célula MSSO - Organização de Serviços de Manutenção e Suporte MedDRA é um grupo de pessoas que desenvolvem a MedDRA para o campo de medicina; está sediada em Washington – EUA, com pessoas também na França, Alemanha, Espanha, Reino Unido. O modelo de manutenção é feito pelos usuários, que podem enviar solicitações de alteração (CRs) à MSSO para consideração. A MSSO revisa e implementa mudanças aprovadas. As atualizações oficiais são realizadas duas vezes por ano: em março e em setembro. A MedDRA é uma terminologia padrão usada em: ICH E2B - Transmissão eletrônica de relatórios individuais de segurança de casos (ICSRs). Um documento eletrônico para eventos adversos; e ICHM4E - Documento técnico comum eletrônico (eCTD).

Ressaltou que ter uma base de dados codificado no MedDRA é apenas o primeiro passo na Farmacovigilância. Mas, é preciso processar esses dados e a MedDRA ajuda a fazer isto. A MedDRA o faz em um sistema de classificação, dividido em categorias, como, por exemplo: orgânica; base fisiológica; etiologia dentro do MedDRA; no Sistema de Classes orgânicas estão praticamente classificados todos os eventos adversos em 27 SOC, utilizado para a avaliação de medicamento em grupo controle e de tratamento. A MedDRA aplica a hierarquia, que tem 5 níveis, e apresenta-se como uma árvore de cabeça para baixo. No exemplo apresentado pela palestrante sobre transtornos cardíacos, pode haver um HLT, cada um com um conceito médico singular. Na última camada LLT, considera-se o sinônimo variante léxico de um termo. À medida que desce na hierarquia, a especificidade aumenta.

No LLT, sabe-se exatamente do que se trata ou os sintomas. Desta forma, pode ser descrito, corretamente, o que está acontecendo com o paciente após o medicamento. À medida que sobe na hierarquia, o sinal fica mais forte – pode detectar sinais em vários níveis de MedDRA. A palestrante comunicou como é o uso do MedDRA na revisão do FDA. Através da ferramenta, pode-se visualizar na camada mais forte. Como interpretar o gráfico: quanto mais à direita o sinal estiver da linha marco 1, maior a diferença entre os grupos controle e tratamento. Quanto mais amostras, mais significativo estatisticamente e mais rápido é a identificação das diferenças entre os grupos. A métrica embutida na ferramenta facilita a especificidade necessária de acordo com a camada avaliada. A palestrante mencionou também que num ensaio clínico, é necessário saber se o que ocorre em animais também ocorre em humanos. A MedDRA tem uma ferramenta para identificar, uma nova forma de não passar pela hierarquia, que permite uma coleta livre, contanto que o termo esteja relacionado à clínica médica – a Consulta MedDRA padronizada (SMQ). O SMQs é um agrupamento de termos de uma ou mais classes de órgãos do sistema MedDRA relacionadas à condição médica definida ou área de interesse. Os termos incluídos podem estar relacionados a sinais, sintomas, diagnósticos, síndromes, achados físicos, dados laboratoriais e outros dados fisiológicos, etc., relacionados à condição médica ou área de interesse. É destinado a auxiliar no caso de identificação e detecção de sinal. Permite coletar casos com ou sem diagnóstico.

A Dra. Zhao mencionou que, na agência europeia, existe a opção de utilizar todos os dados que o MedDRA fornece: pela hierarquia e com ou sem diagnóstico. Os dados são fornecidos para a tomada de decisão, no campo regulatório, com base em um conhecimento mais amplo do perfil de reação adversa de medicamentos, especialmente no quadro da avaliação do risco/benefício contínuo de medicamentos. Apresentou o exemplo de 2013 na detecção de sinal em EudraVigilance, em que 43 sinais foram validados, priorizados e analisados; 21 dos 43 sinais levaram a uma recomendação para mudanças nas informações do produto; e um sinal levou a uma avaliação formal do balanço risco-benefício, através de uma remessa do Artigo 31. Os minutos finais da palestra foram utilizados para a informação de como acessar o MedDRA, que é por assinatura, não necessariamente por pagamento. Os reguladores, sem fins lucrativos, acadêmicos, prestadores de cuidados de saúde têm assinatura gratuita. Os usuários comerciais com fins lucrativos pagam uma taxa de inscrição, com diferentes preços, de acordo com a receita da empresa. Se a empresa ganhar muito, paga muito. Começa em 171 dólares para empresas de pequeno e médio porte. Independentemente de ser gratuito ou pagante, todos os assinantes recebem os mesmos serviços de qualidade do MedDRA. Cada organização

tem uma assinatura, independente de quantos usuários. Existem aproximadamente 5.000 organizações em 106 países utilizando o MedDRA.

Questionamentos e Comentários Da Plateia

1) Quando você lida com grupos de tratamento e controle, como é feito o acesso a pacientes que tomam um medicamento apenas e os que tomam vários?

Você observa isto na fase de teste. No pós-mercado você observa as utilizações. Aí compara esses dados com as utilizações.

Session 5

Science-Based Regulatory Practice

Questions To Panelists

Jarbas Barbosa da Silva Júnior, Ph.D., Director-President, Brazil Health Regulatory Agency (Anvisa), Brazil; Orish Ebere Orisakwe, Ph.D., Toxicology Unit, Department of Experimental Pharmacology, University of Port Harcourt, Nigeria; Matías Gómez, PharmD, Director, Office of Monitoring and Risk Management, National Institute of Drugs, National Administration of Drugs, Food and Medical Devices (ANMAT), Argentina; Martha Hugas, Ph.D., Head of Biological Hazards and Contaminants Unit, European Food Safety Authority (EFSA), Italy; Frank Sistare, Ph.D., Scientific Associate Vice President, Safety Assessment and Laboratory Animal Resources, Merck and Co., Inc., USA.

Moderators:

Anil Patri, Ph. D., Director, NCTR ORA Nanotechnology Core Facility, National Center for Toxicological Research (NCTR), U.S. Food and Drug Administration (US FDA), USA; Primal Silva, Ph. D., Acting Vice President, Canadian Food Inspection Agency (CFIA), Canada

Dr. Silva and Dr. Patri opened the discussion session, presenting the speakers and noting that they faced a big challenge that morning since very exciting topics on emerging technologies were discussed over the last days. They also commented that they felt it was a privilege to have this opportunity to talk about their perspectives and how those develop in their own fields.

Dr. Patri noted that there are many technologies that come true on the regulatory perspective. He mentioned nanotechnology prospects, the emerging of 3d printing and that FDA has already approved one drug that is a 3d printed tablet. On the food area, there are many new technologies. Counterfeiting of drugs is a big area.

Dr. Silva and Dr. Patri also explained that the main objective of the panel was to help

solve some doubts that were raised during the previous presentations, and promote the scientific debate in the search to help in the evolution of regulatory science.

The first question raised was about the current role of the food industry and the pharmaceutical industry in the current regulatory scenario, and possible contributions to science.

The participants discussed that the health sector stands out in the scope of technological innovation and the pharmaceutical industry, economically, is its main segment. The main importance is due to the incorporation of new technologies for the production of drugs that meet the world needs in the most diverse aspects. The topic of technological innovation in general, and particularly in health has been the subject of several studies both of researchers and multilateral organizations over the recent decades.

Health care has been continuously incorporating technologies, developed predominantly by transnational corporations. In addition, it is one of the areas that concentrate the largest investments and possibilities for innovative growth, constituting a sector of great global economic relevance and an important dimension of social welfare. In the health sector, the pharmaceutical industry is economically the main industry, where multinational laboratories are dedicated to complex productions and employ sophisticated techniques and information.

Although clinical studies are conducted prior to the launch of a drug on the market, data from these studies will hardly depict the actual conditions of use of the product. This is because these studies are carried out under strict conditions, where the tests are very restricted in relation to the number of patients and duration of the test, in contrast to what occurs in the usual clinical practice. Therefore, studies after the exposure of drugs to consumption are essential.

The innovation in the production of medicines has specific characteristics and is differentiated from the other industrial sectors. Production and development have a specific weight, since innovative medicines bring new markets. Therefore, regulatory agencies must always be attentive and up-to-date, and in order to make this happen, the development and growth of regulatory science is essential.

For the board members, the dynamics of industry innovation is the great challenge faced by regulators and scientists. The issue of *in silico* studies and the future of this sector was raised during the discussion. For the participants, the *in silico* studies

have been highly valued, due to the fact that, in most cases, it contributes to optimize the processes, reducing time and costs. Another positive factor is the decrease or elimination of the use of animals in tests for evaluation of drugs, cosmetics and food, and this becomes possible, with the development of new protocols. For members, *in silico* models will be widely used in predicting the risk and danger of a chemical according to its molecular structure. In this scenario the theoretical the scientists mentioned the (Q) SAR models that can be used to predict the physical-chemical, biological and environmental target properties of compounds from a knowledge of their molecular structure.

Then experts were asked about "how the scientific community can gain access to emerging information and technologies. According to them, with regard to information sharing, there are already some situations in which a database is available to scientists and the general public, allowing the search and downloading of results of toxicological tests resulting from thousands of chemical substances, which are being released and can be carried out by laboratories from all over the world, provided that the studies have their methodology validated. Existing methodologies will depend on the context in which they will be inserted and the desired endpoint.

On the final remarks, the scientists noted that, in terms of perspectives, the result of the Global Summit was very encouraging. In terms of innovation and emerging technologies, to come with a perspective from the regulators was very useful. This way, the scientists are able to move forward in terms of capturing innovation and this is not a simple work. The whole of the global community should be a global commitment in order to have those technologies implemented.

Perguntas aos membros do painel Painelistas:

1) Jarbas Barbosa da Silva Júnior, Ph.D., Diretor-Presidente, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), Brasil 2) Orish Ebere Orisakwe, Ph.D., Toxicologia Unit, Department of Experimental Farmacologia, Universidade de Port Harcourt, Nigéria, 3) Matías Gómez, PharmD, Diretor do Escritório de Monitoramento e Risco Gestão do Instituto Nacional de Drogas da ANMAT, Argentina, 4) Martha Hugas, Ph.D., chefe de Riscos Biológicos e Unidade Contaminantes, Autoridade Europeia para a Segurança dos Alimentos (EFSA), UE, e 5) Frank Sistare, Ph.D., Diretor Executivo, Merk & Co., EUA

Moderadores:

Anil Patri, Ph. D., Director, NCTR ORA Nanotechnology Core Facility, National Center for Toxicological Research (NCTR), U.S. Food and Drug Administration (US FDA), USA; Primal Silva, Ph. D., Acting Vice President, Canadian Food Inspection Agency (CFIA), Canada

Os Sr. Primal Silva, atual vice-presidente da CFIA (Agência Canadense de Inspeção de Alimentos) e o Sr. Anil Patri atual diretor da FDA (Agência americana de drogas e alimentos) abriram a mesa de discussão apresentando os palestrantes e explicando que o objetivo é buscar solucionar algumas dúvidas levantadas durante as apresentações anteriores e promover o debate científico na busca de auxiliar na evolução da ciência regulatória.

- A primeira questão levantada foi “qual seria o papel atual da indústria alimentícia e da indústria farmacêutica no cenário regulatório e as possíveis contribuições para a ciência”.

Os participantes debateram que o setor de saúde destaca-se no âmbito da inovação tecnológica e a indústria farmacêutica é economicamente seu principal segmento. A

principal importância é devido à incorporação de novas tecnologias para produção de drogas que atendam às necessidades mundiais no mais diversos aspectos. O tema da inovação tecnológica em geral e particularmente na saúde vem sendo objeto de diversos estudos tanto de pesquisadores quanto de organismos multilaterais nas últimas décadas.

A assistência à saúde vem incorporando continuamente tecnologias desenvolvidas predominantemente por empresas transnacionais. Além disso, é uma das áreas que concentram os maiores investimentos e possibilidades de incremento inovativo, constituindo um setor de grande importância econômica mundial e uma importante dimensão do bem-estar social. No setor saúde, a indústria farmacêutica é economicamente a principal indústria, onde laboratórios multinacionais, dedicam-se a produções complexas e empregam técnicas e informações sofisticadas.

Apesar de estudos clínicos serem realizados antes do lançamento de um medicamento no mercado, dificilmente os dados desses estudos retratarão as condições reais de utilização do produto. Isso porque essas pesquisas são realizadas em condições rigorosas, onde, os ensaios são bastante restritos em relação ao número de pacientes e tempo de duração, contrastando com o que ocorre na prática clínica habitual. Por isso, estudos após a exposição de medicamentos ao consumo, são essenciais.

A inovação na produção de medicamentos possui características específicas e diferenciadas dos demais setores industriais. A produção e desenvolvimento tem um peso específico, visto que, medicamentos inovadores que trazem, de fato, novos mercados. Sendo assim as agências reguladoras devem se manter sempre atentas e atualizadas e para que isso aconteça o desenvolvimento e crescimento da ciência regulatória é essencial.

Para os membros da mesa a dinâmica de inovação da indústria é o grande desafio que os reguladores e a ciência enfrentam. Pois para que possam atuar visando a segurança, o setor precisa sempre estar um passo a frente do que vem acontecendo no setor tecnológico de inovação.

-Foi levantado durante a discussão a questão dos estudos *in silico*, e qual será o futuro desse setor.

Para os participantes, os estudos *in silico* tem sido muito valorizados, devido ao fato, de na maioria dos casos, contribuir para otimizar os processos reduzindo tempo e custos. Outro fator positivo é a diminuição ou eliminação da utilização de animais

em testes para avaliação de drogas, cosméticos e alimentos, isso se torna possível, com o desenvolvimento de novos protocolos. Para os membros, os modelos *in silico* serão amplamente utilizados na predição do risco e perigo de uma substância química segundo sua estrutura molecular. Nesse cenário os modelos teóricos (Q) SAR que podem ser usados para prever as características físico-químicas, biológicas e propriedades de destino ambiental de compostos a partir de um conhecimento da sua estrutura molecular.

-Em seguida, os especialistas foram questionados sobre “como a comunidade científica consegue ter acesso às informações e tecnologias emergentes”.

Segundo os especialistas, com relação ao compartilhamento de informações, já existem algumas situações em que existe base de dados disponíveis aos cientistas e ao público em geral, permitindo a pesquisa e download de resultados de testes toxicológicos resultantes de milhares de substâncias químicas. Muitos testes que vem sendo lançados podem ser realizados por laboratórios do mundo inteiro, desde que os estudos tenham sua metodologia validada. A mesa ressalta que existe uma diversidade de testes alternativos *in silico* e *in vitro* atualmente disponíveis e muitos já validados. A substituição da experimentação animal pelas metodologias alternativas existentes dependerá do contexto em que estas metodologias estarão inseridas e do *endpoint* desejado.

Session 6

Today and Tomorrow

The Past, Present And Future

William Slikker, Jr., Ph.D., Director, National Center for Toxicological Research (NCTR), U.S. Food and Drug Administration (U.S. FDA), USA

Dr. Slikker began his lecture saying that it was a pleasure to be at this summit and praising the great discussions to improve global collaboration. The global coalition is a group of agencies that work in conjunction with all the partners around the world, offering great contribution to Science. It is an important tool to improve human health.

The speaker outlined that the definition of regulatory science, concept development, meeting summaries and progress and establishment of plans for the future, are the main goals of the coalition, are some of the main goals for the future.

Dr. Slikker explained that Regulatory Science is the science of developing new tools, standards and approaches to assess the safety, efficacy, quality and performance of regulated products. The speaker quoted Margaret A. Hamburg's article ("Advancing Regulatory Science", article from the Science Magazine, Vol. 331, February 25, 2011): "Today, we are neither effectively translating scientific discoveries into therapies nor fully applying knowledge to ensure the safety of food and medical products. We must bring 21st century approaches to 21st century products and problems. We need better predictive models to identify concerns earlier in the product development process to reduce time and costs. But this will require collaborations and partnerships with academia, industry, and other government agencies." The speaker stated Dr. Hamburg supported many important decisions on the regulatory science field.

According to the Institute of Medicine Report, "Ensuring Safe Foods and Medical Products Through Stronger Regulatory Systems Abroad: (April, 2012)", strong national

regulatory systems are essential, FDA should facilitate workforce development for regulators in developing countries, and a global Curriculum in regulatory science should be developed.

Dr. Slikker explained that GSRS stands for Global Summit on Regulatory Science. It is an international conference, a platform of ideas with a goal of advancing regulatory science research in the global context, with discussion of innovative technologies, collaboration and partnerships to enhance translation of basic science to regulatory applications, development of common understanding. The GSRS provides an opportunity for international scientists to objectively assess the regulatory implication of emerging technologies such as nanotechnology, omics, next-gen sequencing, bio-imaging, etc.; a platform where regulators and bench scientists from various countries can exchange views on how to develop, apply, and implement innovative methodologies into regulatory assessments in their respective countries, as well as harmonizing strategies via global collaboration.

The first GSRS (GSRS11) took place on August 11, 2011, in Little Rock, Arkansas. The theme was Global Summit on Regulatory Science Research and Innovation and 91 scientists/researchers/physicians from 14 countries attended the meeting. The accomplishments were recognition of research as a critical component of Regulatory Science; recommended formation of a coalition of Regulatory Science Researchers to build knowledge, promote development of regulatory science research, and discover novel ways to clearly define research needs and improve public health.

The second GSRS (GSRS12) had "Modernizing Toxicology, as the theme. Five keynote speakers from four different countries, and more than 80 participants from ten countries participated. The accomplishments were the focus on modernizing toxicology. Discussion explored the future of regulatory science research as a tool for advancing regulatory science, food safety, medical technologies, and public health; scientists discussed and described the role of global research collaborations in advancing regulatory science and its impact on public health; emphasized the importance of training scientists for the global regulatory science research enterprise; determined future directions for regulatory science research and innovation to promote global health. Dr. Slikker emphasized that it was a great opportunity to meet colleagues from the Asian area.

The third GSRSR (GSRS13) established the GCRSR (Global Coalition for Regulatory Science Research). The first meeting took place on September 10, 2013. Commissioner sent invitation letters to regulatory colleagues in seventeen countries,

and nineteen members from nine countries participated and this was the chance to establish a global coalition for regulatory science research. After the GSRS13, the GSRS-13 Nanotechnology took place and there were practical presentations on the state of science; emphasized the need and type of characterization; showed efforts to develop standards; clearly identified areas for global consensus on approaches; and there were panel presentations by center representatives on regulatory needs.

Dr. Slikker outlined GCRSR accomplishments. They established the GCRSR Executive Committee and Co-chairs, as well as the agreement regarding membership, fundamental structure and function. The scientists agreed to focus initial efforts on building consensus on new and emerging research efforts that hold promise for improving food and medical products safety assessments. They formed strategic workgroups to develop common approaches for globally accepted research tools: Bioinformatics (GSRS15 meeting held in Montreal; Nanotechnology (GSRS16 meeting held in Bethesda); Emerging Technologies (GSRS17 meeting held in Brasilia), and Exposome (discontinued). There was also the approval for Global Summits, held annually to build common understanding on selected regulatory science research topics.

Concerning the Global Coalition for Regulatory Science Research (GCRSR), Dr. Slikker mentioned representatives from Singapore (AVA), United States (FDA), Japan (MHLW and FSCJ), Brazil (Anvisa), Canada (HC and CFIA), Argentina (ANMAT), China (CFDA), Europe (EMA, EFSA and JRC), Australia and New Zealand (TGA/FSANZ) and noted that there was a variety of members present at the Global Summit.

The speaker explained that they are looking forward to building the next meeting, in 2018, in Beijing, China. Plans for the future GCRSR include knowledge gaps identification, hindering the use of new technologies in regulatory decision-making; fostering collaborative research needed to move forward technology or approaches used in regulatory decision-making; fostering common understanding of technologies and approaches through white papers, workshops and training; and establishing the Scientific Exchange Program.

Dr. Slikker concluded his lecture thanking for the opportunity to participate in the Global Summit and stating that they have been working with Anvisa and, during this year, it was a tight relationship to organize this meeting, which has generated new ideas. He thanked Ms. Danitza Buvinich from Anvisa, for her great work, team leadership, logistics, support, enthusiasm and the ability of her staff.

O passado, presente e futuro

Palestrante: William Slikker, Jr., Ph.D., Diretor do Centro Nacional para toxicológica Research, US Food and Drug Administration, EUA

Dr. Slikker iniciou a palestra congratulando a todos pela participação no evento e ressaltando a sua satisfação em participar da cúpula que, segundo ele, trouxe discussões que irão colaborar globalmente para evolução do setor regulatório. O palestrante explicou que a Coalizão Global para Pesquisas em Ciência Regulatória (GCRSR) envolve uma ampla gama de países e regiões. A missão do GCRSR é promover a incorporação de tecnologias emergentes através do envolvimento de agências reguladoras globais. Esta coalizão internacional tem como objetivo facilitar a educação, formação científica e intercâmbios científicos no campo da ciência reguladora centrando na pesquisa para apoiar a tomada de decisões regulatórias, identificando e promovendo as melhores práticas para compreender e interpretar dados de tecnologias inovadoras.

O palestrante ressaltou que, desde que foi criada, a GCRSR estimulou discussões que abordam temas como o papel das colaborações de pesquisa global no avanço da ciência regulatória e seu impacto na saúde pública, o futuro da Pesquisa de Ciências Regulamentares como uma ferramenta para promover ciência regulatória nas áreas de segurança alimentar e produtos médicos e a necessidade de desenvolver estratégias para capacitar cientistas reguladores em uma configuração global. Dentre os temas desenvolvidos, Dr. Slikker destacou que as principais atividades envolvem realização de workshops e reuniões científicas para discutir o desenvolvimento de novas tecnologias e sua potencial aplicação em configurações

regulatórias, intercambio entre estudiosos e estudantes com a finalidade de proporcionar educação e treinamento e aprimorar o desenvolvimento e o uso de princípios da ciência regulatória. Para atingir esses objetivos ele explica que foi instituída a reunião anual da Cúpula Global sobre Regulação da Ciência (GSRS). As conferências GSRS, a exemplo do que ocorreu em 2017, fornecem um local para reguladores e pesquisadores atenderem e desenvolverem colaborações que abordem os desafios e necessidades no interesse do avanço da ciência regulatória.

A primeira GSRS (GSRS11) ocorreu em 11 de agosto de 2011, em Little Rock, Arkansas. O tema foi “Cúpula Global sobre Pesquisa e Inovação em Ciências Regulatórias” e 91 cientistas / pesquisadores / médicos de 14 países participaram da reunião. As realizações foram o reconhecimento da pesquisa como um componente crítico da Ciência Regulatória e foi sugerida a formação de uma coalizão de pesquisadores de ciência regulatória para desenvolver conhecimento, promover o desenvolvimento da pesquisa científica regulatória e descobrir novas maneiras de definir claramente as necessidades de pesquisa e melhorar a saúde pública.

A segunda GSRS (GSRS12) teve “Modernização da Toxicologia”, como tema. Tendo a participação de Cinco palestrantes de quatro países diferentes e mais de 80 participantes de dez países. As realizações foram o foco na modernização da toxicologia. A discussão explorou o futuro das pesquisas como uma ferramenta para fazer avançar a ciência regulatória, segurança alimentar, tecnologias médicas e saúde pública. Os cientistas discutiram e descreveram o papel das colaborações globais de pesquisa no avanço da ciência reguladora e seu impacto na saúde pública. Houve ênfase na importância de treinar cientistas para o ramo da pesquisa de ciência regulatória global. Foi determinado orientações para a pesquisa e inovação em ciência regulatória para promover a saúde global. O Dr. Slikker enfatizou que foi uma ótima oportunidade para conhecer colegas da área asiática.

Seguindo a linha do tempo, Dr. Slikker ressaltou a importância do ano de 2013. A terceira GSRS (GSRS13) estabeleceu a GCRSR e a primeira reunião ocorreu em 10 de setembro de 2013. O Comissário enviou cartas de convite a colegas reguladores em dezessete países e dezenove membros de nove países participaram. Segundo o palestrante essa foi a chance de estabelecer uma coalizão global para pesquisa científica regulatória. Após o GSRS13, Dr. Slikker salientou o progresso da cúpula e descreveu as primeiras realizações do GCRSR. Eles estabeleceram o Comitê Executivo da coalizão, bem como, o acordo sobre associação, estrutura e função fundamental. Os cientistas concordaram em concentrar os esforços iniciais

na construção de consenso sobre os novos e emergentes esforços de pesquisa que são promissores para melhorar as avaliações de segurança de alimentos e produtos médicos. Eles formaram grupos de trabalho estratégicos para desenvolver abordagens comuns para ferramentas de pesquisa internacionalmente aceitas como: Bioinformática (reunião GSRS15) realizada em Montreal, Nanotecnologia (reunião GSRS16) realizada em Bethesda, Tecnologias Emergentes (reunião GSRS17) realizada em Brasília.

Dr. Slikker explicou que a Ciência Regulatória é a ciência do desenvolvimento de novas ferramentas, padrões e abordagens para avaliar a segurança, eficácia, qualidade e desempenho de produtos regulamentados. O orador citou o artigo de Margaret A. Hamburg ("Advancing Regulatory Science", artigo da Science Magazine, Vol. 331): "Hoje, não estamos efetivamente traduzindo descobertas científicas em terapias nem aplicamos plenamente o conhecimento para garantir a segurança dos alimentos e produtos médicos. Devemos trazer abordagens do século 21 aos produtos e problemas do século XXI. Precisamos de melhores modelos preditivos para identificar preocupações anteriores no processo de desenvolvimento de produtos para reduzir o tempo e os custos. Mas isso exigirá colaborações e parcerias com a academia, a indústria e outras agências governamentais". O orador afirmou que a Dra. Hamburg apoiou muitas decisões importantes no campo da ciência reguladora.

Outra citação do palestrante é que de acordo com o relatório do Institute of Medicine, "É necessário garantir alimentos seguros e produtos médicos confiáveis através de sistemas regulatórios mais fortes (abril de 2012)". Sistemas nacionais sólidos de regulamentação são essenciais, para Dr. Slikker, a FDA (Agência de drogas e alimentos americana) deve facilitar o desenvolvimento da força de trabalho para os reguladores nos países em desenvolvimento e um currículo global em ciência regulatória deve ser desenvolvido. Ele ainda salientou que, a FDA, bem como as agências reguladoras em outros países, confiam na ciência como base para a tomada de decisões para cumprir sua missão. Conseqüentemente, agências como a FDA devem avaliar continuamente novas ferramentas para seu potencial e uso adequado no processo de revisão.

Dr. Slikker, finalizando a apresentação, explicou que estão ansiosos para organizar a próxima reunião, em 2018, em Pequim, China. Os planos para o futuro da GCRSR incluem identificação de lacunas de conhecimento que dificultam o uso de novas tecnologias na tomada de decisões regulatórias, a promoção de pesquisas colaborativas necessárias para o avanço da tecnologia ou abordagens utilizadas na

tomada de decisões regulatórias, a promoção do entendimento comum de tecnologias e abordagens através de jornais, workshops e treinamentos e o estabelecimento do Programa de Intercâmbio Científico.

Dr. Slikker concluiu sua palestra agradecendo a oportunidade de participar da Cúpula Global e afirmando que eles estão trabalhando em uma parceria sólida com a Anvisa.

Fda'S Office Of International Programs (OIP) And GSRS/GSCRSR

Carl Sciacchitano, Ph.D., Senior Advisor, Office of International Programs, (OIP), US Food and Drug Administration (US FDA), USA

Dr. Sciacchitano started his lecture giving a brief presentation about the U.S. Food and Drug Administration (FDA). The FDA is responsible for the development of technical standards, evaluation and release of food and medicine in the American market. It is also responsible for regulating and monitoring the use of medicines and food. In the health sector, the monitoring of adverse events reported by physicians and patients in care settings is essential in order to allow use continuity, adequacy or withdrawal from the market. The FDA was established in 1862, and covers food and medicine control, for humans or animals, food supplements, cosmetics, medical equipment and biological materials. Each product has to be tested and approved by the agency before being released.

According to Dr. Sciacchitano, FDA's success in protecting the American population depends on its ability to reach beyond the country's borders and engage in global regulatory decisions, seeking to bring together industry, regional and international organizations, to ensure quality and safety of products. The speaker noted that only through effective global involvement and work with international partners FDA will be able to weave a safety net that benefits public health in the United States and all around the world.

Dr. Sciacchitano explained that it was through these global integration ideas that

the FDA developed the Office of International Programs (OIP). The OIP works with governments, industry and academia in several countries around the world, as well as with multilateral organizations, to help ensure that food and medical products exported to the United States meet the required standards. Presently, there are 300,000 facilities in more than 150 countries that export FDA-regulated products to the United States. This allows the agency to work beyond the country's borders to ensure that incoming products are safe and effective.

Dr. Sciacchitano explained that the OIP offices around the world work closely with the FDA Centers and the Office of Regulatory Affairs (ORA) to assist in actions and decisions, such as:

- Obtaining information about the regulatory environment within a country or region, including the mandate, scope and capacity of the regulatory authority, the robustness and role of the industry, the intersections between a national regulatory authority and the regulating industry and information on actions and emerging trends that could affect product regulation by the FDA;
- Conducting inspections and investigations in foreign countries to identify catalyze and / or facilitate specific engagements with stakeholders in a country or region, in areas of mutual interest and benefit;
- Informing the industry of the country that hosts the OIP on the US requirements;
- Encouraging the strengths of foreign regulatory authorities;
- Sharing information with FDA Centers and Offices on the international context in which the FDA operates.

Regarding the OIP structure, Dr. Sciacchitano explained that the Office of Executive Operations (OEO) is responsible for supporting the management and coordination of resources, including personnel, financial, equipment and facilities. This includes providing management services in the areas of budget formulation and execution, program evaluation and forecasting, process improvement, personnel and strategic management, international travel operations, and facility management. The OEO is

also responsible for process development and administration, bridging the office and external organizations.

The speaker concluded by saying that in today's world, other countries produce significant portions of the food and medical products that U.S. consumers and patients use. For Dr. Sciacchitano, the FDA faces increasing challenges in determining whether a product was properly manufactured, distributed and stored, and even in determining who manipulated the product. The manufacture of a single product can now involve several parts of different countries, involved in several steps throughout the process. Dr. Sciacchitano emphasizes that along the way there are opportunities for the product to be improperly formulated or packaged, contaminated, misappropriated, falsified or tampered with, and if global regulatory agencies are not attentive and ready to evolve with the market, the consequences will be very bad.

Escritório de Programa Internacional do FDA (OIP) e GSRS / GCRSR

Carl Sciacchitano, Ph.D., Senior Advisor, Escritório do Programa Internacional (OIP), US Food and Drug Administration, EUA

A palestra do Dr. Sciacchitano iniciou com uma breve apresentação da Agência Americana de Drogas e Alimentos (FDA). A FDA é responsável pela elaboração de normas técnicas e pela avaliação e liberação de alimentos e medicamentos no mercado americano; e pela fiscalização e acompanhamento do uso de medicamentos e alimentos dentro de suas indicações. No setor da saúde o monitoramento de eventos adversos relatados por médicos e pacientes em situações assistenciais é fundamental para permitir a continuidade de uso, a sua adequação ou a sua retirada do mercado. Criada em 1862, a FDA, abrange o controle de alimentos e medicamentos, que podem ser de humanos ou de animais, suplementos alimentares, cosméticos, equipamentos médicos e materiais biológicos. Cada novo produto, antes de ser lançado, tem que ser testado e aprovado pelo órgão.

Para Dr. Sciacchitano o sucesso da FDA na proteção da população americana depende, cada vez mais, da sua capacidade de alcançar além das fronteiras do país e envolver-se em decisões regulatórias globais, buscando reunir indústria e organizações regionais e internacionais, para garantir a qualidade e segurança dos produtos. Segundo o palestrante, somente através do envolvimento global efetivo e do trabalho com muitos parceiros internacionais o FDA será capaz de tecer uma

rede de segurança que beneficia a saúde pública nos Estados Unidos e em todo o mundo.

Dr. Sciacchitano explicou que foi através dessas ideias de integração mundial que o FDA desenvolveu o Escritório de Programas Internacionais (OIP). O OIP trabalha com governos, indústria e meio acadêmico em diversos países no mundo, bem como com organizações multilaterais, para ajudar a assegurar que os produtos alimentares e médicos exportados para os Estados Unidos atendam aos padrões exigidos. Hoje, com 300.000 instalações, em mais de 150 países que exportam produtos regulados pela FDA para os Estados Unidos, permite a agência trabalhar além das fronteiras do país para garantir que os produtos que entram sejam seguros e eficazes.

Segundo Dr. Sciacchitano os postos do OIP espalhados pelo mundo trabalham em estreita colaboração com os Centros da FDA e o Escritório de Assuntos Regulatórios (ORA) para auxiliar nas ações e decisões, como por exemplo:

- Obtendo informações sobre o ambiente regulatório dentro de um país ou sub-região, incluindo o mandato, alcance e capacidade da autoridade reguladora, a robustez e o papel da indústria, as interseções entre uma autoridade reguladora nacional e a indústria que regula e informações sobre ações e tendências emergentes que poderia afetar a regulamentação do produto pela FDA;
- Realizando inspeções e investigações em países estrangeiros, a fim de, identificar, catalisar e / ou facilitar compromissos específicos com as partes interessadas em um país ou sub-região em áreas de interesse comum e benefício mútuo;
- Informando a indústria do país onde o OIP está alojado sobre os requisitos dos EUA;
- Incentivando os pontos mais fortes das autoridades reguladoras estrangeiras;
- Compartilhando informações com os Centros e Escritórios do FDA sobre o contexto internacional em que a FDA opera.

Na estrutura do OIP, Dr. Sciacchitano explicou que o Escritório de Operações Executivas (EOO) é responsável por apoiar a gestão e coordenação dos recursos, incluindo pessoal, financeiro, equipamentos e instalações. Isso inclui o fornecimento de serviços de gerenciamento nas áreas de formulação e execução de orçamento, avaliação e previsão de programas, melhoria de processos, gerenciamento de pessoal e estratégico, operações de viagens internacionais e gerenciamento de instalações. O EOO também é responsável por desenvolver processos e administração, fazendo

a ponte entre o escritório e organizações externas.

O palestrante finalizou a palestra dizendo que no mundo de hoje, outros países produzem partes significativas dos produtos alimentares e médicos que os consumidores e pacientes dos EUA usam em suas vidas. Para Dr. Sciacchitano a FDA enfrenta desafios cada vez maiores para determinar se um produto foi devidamente fabricado, distribuído e armazenado e mesmo em determinar quem manipulou o produto. A fabricação de um único produto agora pode envolver várias partes de diferentes países envolvidos em várias etapas ao longo do processo. Dr. Sciacchitano enfatizou que, ao longo do caminho, há oportunidades para o produto ser indevidamente formulado ou embalado, contaminado, desviado, falsificado ou adulterado e caso as agências regulatórias mundiais não estejam atentas e prontas para evoluir com o mercado, as consequências serão muito ruins.

Regulatory Science In China And Its Contribution To GSRs/GCRSR

Li Bo, Ph.D., Director, National Institutes for Food and Drug Control (NIFDC), China Food and Drug Administration (CFDA), China

Dr. Li Bo introduced the China Food and Drug Administration (CFDA) and explained that, on March 22, 2013, the CFDA integrated the monitoring functions of other government organs and became a ministerial-level agency to improve food and drug safety. Initially, CFDA monitored only food, and now they are monitoring products that are food related and pharmaceutical products.

The speaker explained that CFDA is composed of nineteen internal offices and nineteen affiliated technological units, including the National Institute for Food and Drug Control (NIFDC), where Dr. Li Bo is a director.

Since 2015, there were important regulatory reforms at CFDA, which brought improvements on areas such as efficiency, quality, innovation, openness and transparency.

Regarding efficiency, Dr. Li Bo mentioned improvements. Some examples mentioned were: applications' backlog elimination for drug registration (decreased number of registration from 22000 pieces in 2015 to 6000 pieces); more reviewers recruitment; establishment of a mechanism of communication and exchange with companies; improvement of the review system, establishing priorities; BE test approving change

to filling; exploring to establish the Drug Master Files (DMF) system.

Concerning quality, the speaker explained that it was noticed improvement on drug approval standards and registration, as well as reevaluation of generic drugs already in market to ensure efficacy and safety and to promote China's pharmaceutical industry. There was also inspection for all clinical trial data. The approval of the drug marketing authorization holder pilot plan and the establishment of a priority review system emphasized innovation encouragement. There were also openness and transparency improvements with information publicity; electronic data submission and progress query; and attention to the ethics committee system improvement.

Dr. Li Bo gave us a history briefing on regulatory science's evolution in China, and mentioned a few dates and relevant events. He noted that, before 2013, there was no reference to Regulatory Science in China.

On September 25th, 2013, the Department of Science, Technology and Standards (STS), and CFDA held the Drug Regulatory Science Research Initiation meeting in Beijing. The focus was the direction and supervision of scientific research to improve the quality of products related to the key problems of science and technology especially on the supervision of chemical research project safety and scientific problems

On August 28, 2015, APEC Regulatory Sciences Centers of Excellence were jointly founded by CFDA and Peking University. The main objectives were: to create an open and sustainable academic platform for the government, academia and industry to promote capacity building, coordination and cooperation in China's pharmaceutical regulation; and to provide scientific evidence and recommendations for the formulation of China's pharmaceutical regulatory policies, guidelines and standards. From September 20th to 21st, 2016, the first Chinese drug regulatory science meeting was held, in Beijing and the themes were Drug regulatory reform and innovation.

On December 8, 2016, the Danish Pharmaceutical Regulatory Science Center was officially established by the CFDA Center for Drug Evaluation, Novo Nordisk pharmaceutical company, Fudan University, and the University of Copenhagen. From September 14 to 15, 2017, the second Chinese drug regulatory science meeting took place, in Beijing. The themes discussed were quality, safety and innovation development.

Dr. Li Bo gave an overview of the national program to support the pharmaceutical innovative technical system. He explained that, since 2008, the Chinese government

has initiated the National Key Technology Research and Development Program in order to promote the development of new drug research and development (R&D) and improve the quality of drug research in China. At the end of 2016, sixty-five GLP facilities in China were certified by the China Food and Drug Administration (CFDA).

The speaker outlined on-going research about key techniques for toxicity test. He also mentioned: human-on-a-chip; novel biomarkers; *in vitro* 3D models; *in vitro* cardiac toxicity evaluation model; stem cell differentiation cell model; innovative biological products evaluation; traditional Chinese medicine evaluation techniques; evaluation of pediatric drug and of special dosage forms; new phototoxicity models; study of carcinogenicity replacement model; *in vitro* reproductive and development toxicity model; multiple endpoint genotoxicity detection; pharmacokinetic and toxicokinetics assays; early toxicity screening tests; molecular imaging techniques; pathological diagnostic techniques; drug dependence evaluation and ophthalmological evaluation.

Dr. Li Bo explained that Human-on-a-chip has a potential alternative to animal experiments, since these platforms aim to establish microfluidic micro physiological systems, emulating human biology at smallest biologically acceptable scale. In 2014, there was the MOU signature, between NCSED and Berlin University of Technology on human-on-chip program. Steps to be achieved are two-organ-chip platform in place; long-term performance (for example, 28 days); repeated dose substance exposure *in vitro*; cell lines, primary cells and tissue explants at 3D.

Regarding the research on novel biomarkers for regulatory support, there was collaboration between Sanofi and NCSED with the following objectives: characterizing SBM to monitor drug-induced injury in monkey preclinical studies and those will support clinical translational monitoring; support the scientific and regulatory acceptance of safety biomarkers in monkeys; share and submit the data to PSTC and HESI.

Joint preclinical studies are related to tubular injury induced by Gentamicin in male cynomolgus; glomerular injury induced by Doxorubicin in cynomolgus; glomerular injury induced by anti-Glomerular Basal Membrane Antibody; novel miRNA biomarkers of nephrotoxicity.

Dr. Li Bo outlined the evaluation of cardiac toxicity *in vitro* - evaluation of cardiomyocytes induced by stem cells differentiation. They used real-time cell analysis technology for myocardial pulsation; high content fluorescence imaging technology for mitochondrial membrane potential and patch clamp technology for Herg channel.

Because in China there are new types of antibodies, there is a lot of research on immunogenicity. Dr. Li Bo described the safety evaluation of novel monoclonal antibodies and mentioned Antibody Drug Conjugates (ADC) and Bispecific Antibodies (BsAb) and PD-L1/PD-1. The key techniques for detection are Immunogenicity (ELISA, BLI), CRS (ELISA, Luminex) and PK/PD.

It was also discussed the Safety Evaluation of Cell Therapy Products. Concerning Immunotherapy, Dr. Li Bo mentioned Cytokine induced Killer (CIK), CAR-T (Chimeric Antigen Receptor T-Cell Stem Cells, Mesenchymal stem cell (MSC) and neural stem cell (NSC). The key techniques used for the purpose of safely evaluating cell therapy products are imaging technology, flow cytometry, immunofluorescence histochemistry and Q-PCR.

In conclusion, Dr. Li Bo stated that CFDA faces the same problems as other monitoring authorities, and is still performing a series of reforms to meet the public needs. China authorities encourage national labs, universities and pharmaceutical institutions to develop innovative testing methods to support the regulatory science. CFDA actively integrated into the international regulatory environments, and joined ICH as full regulatory member on June 1, 2017.

Final Comments and Q&A Session

1) Would you please say a few words about the meeting's location, I know it is beautiful.

Our new site is located at the center of Beijing, we moved there one year ago. We will discuss with the committee in order to have a final decision on the location of meeting.

Ciência regulatória na China e sua contribuição para GSRS / GCRSR

Palestrante: Li Bo, Ph.D., Diretor, Instituto Nacional para a Alimentação e Controle de Drogas (NIFDC), China Food and Drug Administration (CFDA), China

Dr. Bo iniciou a sua apresentação contando um pouco do histórico de desenvolvimento da Agência de Drogas e Alimentos na China (CFDA). O palestrante relatou que a “China Food and Drug Administration” (CFDA) é a agência chinesa para regulamentar alimentos, drogas e dispositivos médicos. O antecessor da CFDA foi inicialmente fundado em 1998 para supervisionar apenas drogas e dispositivos médicos.

Segundo Dr. Bo em 1997, o Conselho de Estado da China decidiu estabelecer um sistema independente de regulamentação de medicamentos e em 1998, a State Drug Administration (SDA), uma agência diretamente afiliada ao Conselho Estadual, foi estabelecida. Para o palestrante, esse fato fez com que a relação entre a agência reguladora e as empresas reguladas sofresse grandes mudanças. A SDA já não era responsável por promover o desenvolvimento de empresas farmacêuticas estatais, que era a principal missão da antiga Administração Farmacêutica. Esta reforma marcou o fim da unificação entre regulador e regulado e um sistema independente de regulamentação de medicamentos foi estabelecido pela primeira vez. A SDA mudou o nome para a Administração Estatal de Alimentos e Medicamentos (SFDA), e em 2003 adotou o nome China Food and Drug Administration (CFDA), quando foi dada a jurisdição sobre alimentos com a missão central de proteger a saúde pública.

Dr. Bo explicou que, após uma série de escândalos, em 2008, a agência perdeu seu status de informar diretamente ao Conselho de Estado e foi colocada sob a supervisão do Ministério da Saúde. No entanto, recuperou esse privilégio em 2013 e elevou-se a uma agência de nível ministerial. A CFDA é agora parte do Conselho de Estado da República Popular da China, o mais alto órgão regulador do país que supervisiona a introdução de alimentos, produtos de saúde. As suas responsabilidades incluem a elaboração de leis e regulamentos para segurança alimentar, medicamentos, dispositivos médicos e cosméticos, bem como o estabelecimento de padrões de dispositivos médicos e sistemas de classificação.

A respeito da estrutura do CFDA, Dr. Bo esclareceu que é composta por dezenove escritórios internos e dezenove unidades tecnológicas afiliadas, incluindo o Instituto Nacional de Controle de Alimentos e Drogas (NIFDC), onde ele é o diretor. Segundo o palestrante, desde 2015, houve importantes reformas regulatórias na CFDA, que trouxe melhorias em áreas como eficiência, qualidade, inovação, abertura e transparência. Vislumbrando este cenário, o palestrante enfatizou algumas mudanças que trouxeram melhorias para a agência.

Em relação à eficiência, o Dr. Bo mencionou alguns exemplos, como a eliminação das solicitações de pedidos de registro de medicamentos, o recrutamento de mais revisores, o estabelecimento de um mecanismo de comunicação e intercâmbio com empresas, a melhoria do sistema de revisão e o estabelecimento de prioridades. No que diz respeito à qualidade, o palestrante comentou que se notou melhoria nos padrões de aprovação de medicamentos e registro, bem como a reavaliação de medicamentos genéricos, que já estão no mercado, para garantir a eficácia, a segurança e promover a indústria farmacêutica da China. Houve também inspeção para todos os dados de ensaios clínicos. Para Dr. Bo a aprovação do plano piloto de autorização de comercialização de medicamentos e o estabelecimento de um sistema de revisão prioritário enfatizam o incentivo à inovação. Ele também cita melhorias de abertura e transparência com a publicação de informações, envio eletrônico de dados e consulta de progresso.

Reforçando a ideia de evolução do setor na China, Dr. Bo apresentou alguns eventos históricos, que segundo ele, exemplificam bem como o sistema regulatório vem se desenvolvendo no país. O palestrante citou que em 28 de agosto de 2015, foram fundados os Centros de Excelência em Ciências Regulatórias da APEC (Asia-Pacific Economic Cooperation) pela CFDA e pela Universidade de Pequim. Os principais objetivos foram: criar uma plataforma acadêmica aberta e sustentável para o governo,

a academia e a indústria para promover a capacitação, coordenação e cooperação na regulação farmacêutica da China. De 20 a 21 de setembro de 2016, realizou-se a primeira reunião de ciência reguladora de drogas chinesa em Pequim e o tema foi “reforma e inovação de regulamentação de medicamentos”.

Seguindo a apresentação, Dr. Bo destacou algumas pesquisas em curso sobre técnicas-chave para o teste de toxicidade. Ele citou a linha de pesquisa conhecida como “Human-on-a-chip” que apresenta uma alternativa potencial para experiências com animais, uma vez que essas plataformas visam estabelecer sistemas microfisiológicos emulando a biologia humana na menor escala biologicamente aceitável. O palestrante citou também a pesquisa sobre novos biomarcadores para suporte regulatório, houve colaboração entre a Sanofi (Companhia Chinesa) e o NCSED (Centro Nacional de Avaliação de Segurança de Medicamentos) com o objetivo de apoiar a aceitação científica e regulatória de biomarcadores de segurança.

Outro estudo apresentado foi a avaliação da toxicidade cardíaca *in vitro* - avaliação de cardiomiócitos induzidos pela diferenciação de células-tronco. Foi utilizada a tecnologia de análise de células em tempo real para a pulsação do miocárdio, a tecnologia de imagem de fluorescência de alto conteúdo para o potencial da membrana mitocondrial e tecnologia de grampo para o canal Herg. Dr. Bo destacou que na China, devido as linhas de pesquisas adotadas, existem uma grande quantidade de pesquisas na área de imunogenicidade e considera o país como um dos mais avançados nesse setor.

Concluindo a apresentação, Dr. Bo afirmou que a CFDA enfrenta os mesmos problemas que outras autoridades de monitoramento e ainda está realizando uma série de reformas para atender às necessidades públicas. Segundo ele, as autoridades da China encorajam laboratórios nacionais, universidades e instituições farmacêuticas a desenvolver métodos inovadores para apoiar a ciência reguladora. Como última consideração, o palestrante informa com otimismo que a CFDA se integrou ativamente aos ambientes regulatórios internacionais e se juntou ao ICH (Conselho Internacional de Harmonização) como membro regulador completo em 1º de junho de 2017, para o Dr. Bo isso contribui positivamente para a evolução do setor.

Perguntas e Comentários da Plateia

1) Por favor, fale algumas palavras sobre a localização da reunião, eu sei que é um bonito local.

Nosso novo local está localizado no centro de Pequim, nos mudamos para lá há um ano. Discutiremos com o comitê para ter uma decisão final sobre a localização da reunião.

An Update Of The GCRSR Nanotechnology Working Group

Anil Patri, Ph. D., Director, NCTR ORA Nanotechnology Core Facility, National Center for Toxicological Research (NCTR), U.S. Food and Drug Administration (US FDA), USA

Dr. Patri began his presentation by reminding participants of the start of the Global Regulatory Science Summit (GSRS). He explained that GSRS was created in 2011 as an annual forum for regulatory agencies to discuss how research and science would be most effectively used as tools to advance the regulatory, food safety, medical, and public health technologies. Dr. Patri explained that each GSRS meeting focuses on an area of regulatory science that would benefit from discussions aimed at identifying future directions of research.

Regarding nanotechnology in the drugs and food industry, Dr. Patri said that it is the area of science involved in the development, characterization and application of therapeutic and food systems at nanometer or micrometric scale. Nanotechnology applies the technology of objects that have at least one of their physical dimensions measuring between 0.1 and 100 nanometers, or approximately one billionth of a meter. According to the speaker, studies of such systems have been conducted actively in the world for the purpose of directing and controlling the release of drugs and food produced and processed using nanotechnological techniques or instruments.

Dr. Patri noted that the study on nanotechnology is recent. The application of this technology appeared in the 1960s with the initial development of microencapsulation, a technique for the transformation of liquids (polymers and other substances) into powder with micrometric particle size. He also points out that the development of nanotechnology has demonstrated a multidisciplinary scientific field, finding applications in the most diverse areas. According to Dr. Patri, currently, nanotechnology is one of the main focuses of research, development and innovation activities in several countries. The major motivation for the development of nanometric objects lies in the possibility of producing new molecules that have different and unusual physical and chemical properties. It is the role of nanotechnology to take advantage of these new properties that arise to develop products with different types of technological applications.

In regard to the pharmaceutical industry, the speaker cites as example the use of nanomaterials in the development of controlled release drugs, often described as "Drug Delivery Systems", which offer numerous advantages when compared to others of conventional dosage. Among the advantages are: protection of the drug in the therapeutic system against possible instabilities in the body, promoting maintenance of plasma levels in constant concentration; increased therapeutic efficacy; the progressive and controlled release of the drug by conditioning the stimuli of the environment in which they are present (sensitive to variation in pH or temperature); significant reduction of toxicity by reduction of peak plasma concentrations; decreased instability and decomposition of sensitive drugs; the possibility of targeting specific targets (site specificity); the possibility of incorporation of both hydrophilic and lipophilic substances in the devices; the decrease in the therapeutic dose and the number of administrations and increase the acceptance of the therapy by the patient.

Dr Patri notes that the role of the regulatory sector is crucial, because although the advantages are significant, some plausible drawbacks can't be ignored. For example, the possible toxicity, the lack of biocompatibility of the materials used and the high cost of nanosystems compared to conventional pharmaceutical formulations.

The speaker outlined that the regulatory science must be constantly evolving, seeking the exchange of knowledge between the researchers involved, agencies and industry. The exchange of information and the availability of data allow the industry to follow the emergence of new drugs based on nanostructures, systems of diffusion of drugs that reach specific points in the human body; replacement materials (prostheses) biocompatible with human organs and fluids; self-diagnostic kits that can be used

at home; laboratory sensors built on chips; materials for the regeneration of bones and tissues; sunscreens; skin recovery products; products containing physical colors (refractive index); makeup products. In particular, the speaker states that it is necessary to highlight the development of nanobiotechnology in this technological advance. The term refers to the fusion of two approaches of recent technologies, biotechnology and nanotechnology, presenting enormous innovations and potentialities.

Dr. Patri concluded by explaining that, with the rapid global advances in nanotechnology research and the proliferation of new medical and food products containing nanomaterials, it is challenging to maintain the necessary pace of science to enact appropriate regulations. Emerging products contain nanomaterials of different attributes and properties, for example, type, composition and functionality, and therefore require consideration of new or modified methods for nanomaterial measurements. Although regulatory agencies already participate in the review and approval of such new products, significant challenges remain in using advances in the science of nanomaterial evaluations to develop practical standards to ensure confidence in results. As an example, the speaker mentioned that the assessment of equivalence of different sources of the same nominal material is a technical challenge for standardization, supervision and regulation.

In his final remarks, Dr. Patri praised initiatives such as the Global Coalition for Research in Regulatory Science (GCRSR) and stated that only attitudes that seek to share knowledge and support in science can contribute significantly to the regulatory sector development.

Dr. Patri outlined that there was a development of many nano derived medicines, and this committee came up with the proper techniques and protocols as main goal.

Uma atualização do grupo de trabalho Nanotecnologia GCRSR

Palestrante: Anil Patri, Ph.D., Diretor da Divisão de Nanotoxicologia, Centro Nacional de Pesquisa Toxicológica, US Food and Drug Administration, EUA

Dr. Patri iniciou sua apresentação fazendo uma lembrança aos participantes do início da Cúpula Global de Ciência Regulatória (GSRS). Segundo ele, a GSRS foi criada em 2011, como um fórum anual para que agências reguladoras pudessem discutir como a pesquisa e ciência seriam utilizadas de forma mais efetivas como ferramentas para avançar o setor regulatório, segurança alimentar, tecnologias médicas e saúde pública. Para Dr. Patri cada reunião da GSRS concentra-se em uma área de ciência regulatória que se beneficiaria de discussões visando identificar futuras direções de pesquisa.

No que diz respeito à nanotecnologia no setor de medicamentos e alimentos, Dr. Patri informou que é a área da ciência envolvida no desenvolvimento, caracterização e aplicação de sistemas terapêuticos e alimentícios em escala nanométrica ou micrométrica. A nanotecnologia aplica a tecnologia de objetos que tenham ao menos uma de suas dimensões físicas medindo entre 0,1 e 100 nanômetros, ou seja, aproximadamente um bilionésimo de metro. Segundo o palestrante, estudos de tais sistemas têm sido realizados ativamente no mundo com o propósito de direcionar e controlar a liberação de fármacos e alimentos produzidos e processados utilizando

técnicas ou instrumentos nanotecnológicos.

De acordo com Dr. Patri, o estudo em torno da nanotecnologia é recente, a aplicação desta tecnologia surgiu nos anos 1960 com o desenvolvimento inicialmente da microencapsulação, técnica de transformação de líquidos (polímeros e outras substâncias) em pó com tamanho de partículas micrométricas. Ele ainda ressalta que o desenvolvimento da nanotecnologia tem demonstrado um campo científico multidisciplinar, encontrando aplicações nas mais diversas áreas. Para Dr. Patri, atualmente, a nanotecnologia é um dos principais focos das atividades de pesquisa, desenvolvimento e inovação em diversos países. A maior das motivações para o desenvolvimento de objetos nanométricos reside na possibilidade de produção de moléculas inéditas que possuam diferentes e incomuns propriedades físicas e químicas. É papel da nanotecnologia se aproveitar destas novas propriedades que surgem para desenvolver produtos com diferentes tipos de aplicações tecnológicas.

Na indústria farmacêutica, o palestrante citou como exemplo, o uso de nanomateriais no desenvolvimento dos fármacos de liberação controlada, frequentemente descritos como “Drug Delivery Systems”, que oferecem inúmeras vantagens quando comparados a outros de dosagem convencional. Entre as vantagens destacam-se: a proteção do fármaco no sistema terapêutico contra possíveis instabilidades no organismo, promovendo manutenção de níveis plasmáticos em concentração constante; o aumento da eficácia terapêutica; a liberação progressiva e controlada do fármaco pelo condicionamento a estímulos do meio em que se encontram (sensíveis a variação de pH ou de temperatura); a diminuição expressiva da toxicidade pela redução de picos plasmáticos de concentração máxima; a diminuição da instabilidade e decomposição de fármacos sensíveis; a possibilidade de direcionamento a alvos específicos (sítios especificidade); a possibilidade de incorporação tanto de substâncias hidrofílicas quanto lipofílicas nos dispositivos; a diminuição da dose terapêutica e do número de administrações e aumento da aceitação da terapia pelo paciente.

Dr. Patri afirmou que o papel do setor regulatório é crucial, por que, embora as vantagens sejam significativas, alguns inconvenientes plausíveis não podem ser ignorados, como por exemplo, a possível toxicidade, a ausência de biocompatibilidade dos materiais utilizados e o elevado custo de obtenção dos nanossistemas comparados com as formulações farmacêuticas convencionais.

Para ele a ciência regulatória deve estar em constante evolução, buscando o intercâmbio de conhecimento entre os pesquisadores envolvidos, as agências e indústria. A troca de informações e a disponibilidade de dados permitem que o setor

acompanhe o surgimento de novos medicamentos baseados em nanoestruturas, sistemas de difusão de medicamentos que atinjam pontos específicos no corpo humano; materiais de substituição (próteses) biocompatíveis com órgãos e fluidos humanos; kits de autodiagnóstico que possam ser utilizados em casa; sensores laboratoriais construídos sobre chips; materiais para a regeneração de ossos e tecidos; protetores solares; produtos para recuperação da pele; produtos contendo cores físicas (índice de refração); produtos para maquiagem. Em especial, o palestrante afirma que é preciso destacar o desenvolvimento da nanobiotecnologia nesse avanço tecnológico. O termo se refere à fusão de duas abordagens de tecnologias recentes, a biotecnologia e a nanotecnologia, apresentando enormes inovações e potencialidades.

O palestrante concluiu sua apresentação explanando que, com os rápidos avanços globais na pesquisa em nanotecnologia e a proliferação de novos produtos médicos e alimentares contendo nanomateriais, é desafiador manter o ritmo necessário da ciência para promulgar regulamentos apropriados. Os produtos emergentes contêm nanomateriais de diferentes atributos e propriedades, por exemplo, tipo, composição e funcionalidade, e, portanto, exigem consideração de métodos novos ou modificados para medições de nanomateriais. Apesar das agências reguladoras já participarem da revisão e aprovação de tais novos produtos, permanecem desafios significativos na utilização dos avanços na ciência das avaliações de nanomateriais para desenvolver normas práticas que garantam a confiança dos resultados. Como exemplo, o palestrante cita, a avaliação da equivalência de diferentes fontes do mesmo material nominal é um desafio técnico para a padronização, supervisão e regulamentação.

Em suas considerações finais Dr. Patri enalteceu iniciativas como a Coalizão Global para Pesquisas em Ciência Regulatória (GCRSR) e afirmou que somente atitudes que busquem o compartilhamento do conhecimento e o apoio na ciência poderão contribuir de maneira significativa para que o setor regulatório evolua.

An Update From The GCRSR Bioinformatics Technical Working Group

Weida Tong, Ph.D., Director, Division of Bioinformatics and Biostatistics, National Center for Toxicological Research (NCTR), U.S. Food and Drug Administration (US FDA), USA

Dr. Tong introduced the lecture explaining that there was a request that her group developed the GCRSR Bioinformatics data as a working group in early 2014. The objective is the establishment of common bioinformatics methodologies among the participating countries/agencies to deal with complex data sets derived from emerging technologies for the regulatory decision-making. The scope is the investigation, evaluation and development of bioinformatics approaches for analyzing and managing complex data sets in order to efficiently and effectively support the regulatory science applicable to food and medical products safety. The member countries/agencies are Australia (FSANZ and Commonwealth Scientific and Industrial Research Organization), Canada (CFIA and PHAC), EU (EFSA and JRC) and USA (FDA).

The GCRSR Bioinformatics Working Group have two main activities:

- Engaging international collaboration to establish international partnerships, particularly scientific collaboration and information exchange through the development of strategies for cross-training and exchanging regulatory scientists; and to engage research communities through the workshop and conference to understand standards for reporting and analysis of data;

- Fostering regulatory science research in bioinformatics to assess research gaps in bioinformatics towards regulatory decision-making, particularly criteria and measures for data integrity, traceability, reliability and reproducibility; to emphasize fit-for-purpose metrics to apply bioinformatics to process complex data sets; and to implement horizon-scanning approaches for emerging bioinformatics methodologies and to assess their potential impact to the regulatory decision-making.

Dr. Tong explained that the GCRSR Bioinformatics Working Group is seeking for new members to join them and form new workgroups. International collaboration is one of their activities and they have produced a paper that summarizes the activities from the meetings. Other activity mentioned by Dr. Tong is the establishment of a technical team. Different countries compose the teams. From Canada: Burton Blais, Dominic Lambert, Sharon Berthelet (CFIA), Gary Van Domselaar (Public Health Agency of Canada), Emma Griffiths and Fiona Brinkman (Simon Fraser University). From the USA, Arthur Pightling and Weida Tong (US FDA), Peter Evans (USDA). From Australia: Duncan Craig (Food Standards Australia New Zealand, Australia) and P. Scott Chandry (Commonwealth Scientific and Industrial Research Organization). From Europe: Robert Stones (UK Food and Environment Research Agency), Alexandre Angers-Loustau and Joachim Kreysa (EU JRC).

Dr. Tong explained that the GCRSR Bioinformatics Working Group is trying to expand what they have learned, and mentioned their new initiative, the WGS analysis for foodborne pathogens. The studies will encompass DNA quality (culture and DNA preparation introduce a large variation); DNA sequencing (different sequencing platforms for example, PacBio, MiSeq, and coverage affect the detection); data analysis (the choice of bioinformatics methodologies and parameters is important); and performance metrics (need to establish the correct way of assessing the results). Specific analysis' aims are: to assess the impact of sequencing platforms in each step, individually and in combination, and its impact to the biological interpretation; to verify the results across laboratories, and to develop a best practice document to guide foodborne pathogen analysis with WGS.

Dr. Tong concluded the lecture by acknowledging the Bioinformatics Working Group Members, particularly the Canadian Food Inspection Agency (CFIA): Martine Dubac, Primal Silva, Burton Blais, Dominic Lambert, Margaret Neuspiel, Gary Van Domselaar (Public Health Agency of Canada), and the Bioinformatics Working Group Technical Team.

Uma atualização do grupo de trabalho técnico da GCRSR Bioinformatics

Palestrante: Weida Tong, Ph.D., Diretor da Divisão de Bioinformática e Bioestatística, Centro Nacional de Pesquisa Toxicológica, US Food and Drug Administração, EUA

Dr. Tong iniciou sua apresentação explicando a origem da “Global Coalition on Regulatory Science Research” (GCRSR) que surgiu no começo de 2014 através da demanda de que seu grupo de pesquisa trabalhasse com os dados de bioinformática na ciência regulatória e apresentasse para os setores envolvidos resultados e o panorama das atividades que envolvem o setor. O objetivo do GCRSR é o estabelecimento de metodologias comuns de bioinformática entre os países e agências participantes para lidar com os conjuntos de dados complexos derivados das tecnologias emergentes para a tomada de decisões regulatórias. O foco é a investigação, avaliação e desenvolvimento de abordagens de bioinformática para analisar e gerenciar conjuntos de dados complexos, a fim de apoiar de forma eficiente e efetiva a ciência regulatória aplicável à segurança de alimentos e produtos médicos.

O palestrante informou que a bioinformática regulatória se esforça para desenvolver e implementar um quadro padronizado e transparente para apoiar o uso de tecnologias existentes e emergentes. Dr. Tong acredita que este setor possui um grande potencial para melhorar a saúde pública através do desenvolvimento e uso de produtos e ferramentas médicas, no entanto, segundo ele, a aplicação da bioinformática regulatória também apresenta novos desafios e requer novos

conhecimentos e conjuntos de habilidades. Dr. Tong ressaltou que as informações citadas demonstram a importância de iniciativas como a da GCRSR.

O grupo é composto pelos seguintes países/agências: Austrália (FSANZ e Organização de Pesquisa Industrial e Científica da Commonwealth), Canadá (CFIA e ASPC), União Europeia (EFSA e JRC) e Estados Unidos (FDA). Dr. Tong destaca que as atividades principais do GCRSR são:

- Atuar de forma engajada na colaboração internacional para estabelecer parcerias, em particular na colaboração científica e no intercâmbio de informações através do desenvolvimento de estratégias de treinamento cruzado e troca entre os cientistas reguladores;

- Envolver as comunidades de pesquisa através de workshops e conferências para entender os padrões de relatórios e análise de dados;

- Promover a pesquisa científica em bioinformática para avaliar as lacunas de pesquisas no setor e auxiliar a tomada de decisões regulatórias, particularmente critérios e medidas para a integridade, rastreabilidade, confiabilidade e reprodutibilidade dos dados;

- Enfatizar métricas adequadas na aplicabilidade da bioinformática e processamento de dados complexos;

- Implementar abordagens de varredura para metodologias emergentes de bioinformática e avaliar seu impacto potencial na tomada de decisões regulatórias.

Para o Dr. Tong, atualmente, são geradas grandes quantidades de dados pela ciência da bioinformática. Esta abundância de informações precisa ser usada de forma eficiente para apoiar a tomada de decisões no interesse de fortalecer a saúde global. As ferramentas de bioinformática podem ajudar a avançar a ciência regulatória, por isso, Dr. Tong explicou que o Grupo de Trabalho sobre Bioinformática do GCRSR está buscando novos membros para se juntarem a eles e formar novos grupos de trabalho. A colaboração internacional é uma das atividades e produz documentos que resumem as atividades das reuniões. Outra atividade mencionada pelo Dr. Tong é o estabelecimento de uma equipe técnica composta por cientistas de diferentes países como, Canadá, EUA, Austrália, Nova Zelândia, Itália, Inglaterra, dentre outros.

Para o palestrante, o universo da bioinformática é muito vasto, por isso, ele explicou que o Grupo de Trabalho sobre Bioinformática do GCRSR está tentando expandir e compartilhar as experiências que veem sendo desenvolvidas. Como exemplo, Dr. Tong mencionou sua nova iniciativa, a análise WGS para os patógenos transmitidos pelos alimentos.

O sequenciamento do genoma inteiro (WGS) revela a completa composição de DNA de um organismo, o que permite compreender melhor as variações dentro e entre as espécies. Isso, por sua vez, permite diferenciar entre organismos com uma precisão que outras tecnologias não possuem. O FDA está usando esta tecnologia para realizar a identificação básica de patógenos transmitidos por alimentos durante os surtos de doenças transmitidas por alimentos e aplicá-lo de maneiras inovadoras que podem ajudar a reduzir doenças e mortes através da intoxicação por alimentos no longo prazo. Os estudos incluirão a qualidade do DNA, sequenciamento de DNA, análise de dados (a escolha de metodologias e parâmetros de bioinformática) e métricas de desempenho. Os objetivos da análise específica são: avaliar o impacto das plataformas de sequenciamento em cada etapa, individualmente e em combinação, e seu impacto na interpretação biológica. Entendendo melhor estes mecanismos, segundo Dr. Tong, possibilitará desenvolver um documento que oriente as melhores práticas para a análise dos patógenos transmitidos pelos alimentos utilizando o WGS.

Dr. Tong conclui que, embora exista uma excitação significativa nas possibilidades oferecidas, existe uma clara necessidade de desenvolvimento de mecanismos para armazenar e compartilhar dados de forma segura, integrar bancos de dados, padronizar controles de qualidade e procedimentos de análise de dados. Uma maior compreensão do significado biológico dos dados também é necessária para explorar completamente as informações disponíveis. A aplicação da bioinformática no paradigma de análise de risco microbiológico está fornecendo benefícios claros tanto para a investigação de agentes patogênicos alimentares quanto para a tomada de decisões em tratamentos clinicamente importantes. É reconhecido que a bioinformática regulatória terá muitas aplicações benéficas, garantindo dados de alta qualidade, ferramentas validadas e processos padronizados, o que ajudará a informar a comunidade científica reguladora dos requisitos necessários para assegurar a introdução segura e o uso efetivo dessas aplicações.

GCRSR Cross-Training Working Group For Regulatory Science

Primal Silva, Ph. D., Acting Vice President, Canadian Food Inspection Agency (CFIA), Canada

Dr. Silva introduced his lecture explaining that the Global Collation for Regulatory Science Research (GCRSR) is a cross-training workgroup and was the last one formed by the global coalition. He explained that the previous panels underlined the need for training and, when we are dealing with new researches, it is necessary to analyse and draw information to make regulations. All regulatory agencies are in continuous need for training and it is important to build capacity to integrate all the systems and emphasized that training is very important.

Dr. Silva explained that the Global Collation for Regulatory Science Research's (GCRSR) mission is to facilitate, communicate and share current advances in science and technology and their potential to affect the global regulatory process. GCRSR Executive Committee members identified the need to strengthen training and collaborative research opportunities at the annual research summit in Washington, 2016. There was a call for members for establishment of the Cross-Training Working Group (CTWG).

Regarding Regulatory Science, the Cross-Training Working Group will foster international capacity building and collaborations by encouraging interactions among Coalition members through targeted personnel exchanges, scientific collaborations, and sharing best practices. The CTWG proposes to focus on laboratory support

and emerging new science. The objectives are the strengthening of personnel training through the establishment of a network for the sharing of relevant training opportunities; capacity building and promotion of scientific collaboration within the Coalition by enabling discussions on strategic personnel exchanges.

Dr. Silva outlined the proposed model for a Regulatory Science CTWG: establish a group of knowledgeable contributors interested in regulatory science training (science experts, collaborators, managers); provide flexible framework and structure to enable partner-driven discussion about advancing regulatory science through training and lab exchanges and engagement via teleconferences and shared document repositories.

Concerning the CTWG proposed structure, Dr. Primal Silva is the Co-Chair, and the members are all the participating member countries of the GCRSR. Canada will coordinate quarterly conferences and ongoing-shared training repository will have the GCRSR Secretariat responsible for hosting and maintenance.

Dr. Silva outlined the progress, to date and mentioned that the inaugural meeting was held on June 9, 2017. Current participants include representatives from Canada (CFIA), USA (FDA), EU (European Commission) and Argentina (ANMAT). The group's objectives were reaffirmed based on discussions in Washington at the GCRSR 2016. They are actively encouraging other member countries to join the working group.

The speaker emphasized that they want to reach out to people and elicit their needs, ask about what is existing in form of training in the organizations and compile a catalog of what is available (most organizations have in house training). In terms of the workgroup, they are planning to do the same gap analysis of current training opportunities. Potential training projects include regulatory science, competency and lab capacity. The compilation of currently available training opportunities and resources under specific Food / Drug / Science Technology themes; conduction of gap analysis for current training opportunities for regulatory food and safety personnel; catalogue of Global Laboratory Exchange Programs to encourage collaboration and facilitate personnel regulatory science capacity building; and development of best practices on competency development.

Dr. Silva outlined the actions for the proposed functional planning, which are: establishment of a working group, generation of awareness and interest; Secretariat establishment, structure and draft terms of reference; hold inaugural teleconference meeting to discuss strategic action plan; survey landscape for existing training opportunities, catalogue compilation; quarterly meeting #2, discuss gaps and

interests; engage guest speakers to address topics of interest at each meeting; compile existing resources to identify gaps/interests; quarterly meeting #3; Year 1 Review, face to face meeting at GCRSR 18.

The speaker said that he foresees the future of CTWG with committed people (engagement, buy-in and clear leadership); well organized structure (terms of reference, rules of engagement, meeting agendas and summaries, and platform for sharing information); shared, participant-driven objectives; reciprocal sharing by partners, including lab exchanges; and regular participant feedback.

Dr. Silva stated that "The productivity of a Working Group is dependent on how members see their own goals in relation to the goals of the group."

The next steps will be the discussion of the scope (narrow vs. broad topics); identification of new participants for the CTWG (due 31 October 2017); identification and contribution to training opportunities (due 1 December 2017); Canada to lead the development of a training and laboratory exchange catalogue. The proposed teleconference meeting is 7 December 2017 (4pm EST). The speaker mentioned that, in case of training opportunities and if there is interest in joining the group, email may be sent to the email primal.silva@inspection.gc.ca

Dr. Silva explained that there are possible challenges, such as: connecting the wide range of time zone; establish quorum amongst core member countries and determine most suitable time; continue to engage with other countries and propose alternate meeting times; guest presentations or seminars may be recorded and made available; facilitating laboratory exchanges; members have different vocabulary and regulatory structure; generate awareness in order to connect host and trainees; developing long term vision and engagement create institutional memory despite potential staff turnover.

In conclusion, Dr. Silva thanked for the attention and praised the initiative to host this meeting.

GCRSR Cross-Training Grupo de Trabalho

Palestrante: Primal Silva, Ph.D., Vice-Presidente interino, Canadian Food Inspection Agência, Canadá

Dr. Silva salientou em sua apresentação que trabalhar com equipes que promovem o intercâmbio de informações, significa melhorar os níveis de proficiência, agilidade e relevância dos estudos e descobertas da ciência regulatória. Para o palestrante, a ciência regulatória abrange as ferramentas, modelos, técnicas e estudos necessários para avaliar a segurança, eficácia, qualidade e desempenho dos produtos. Várias publicações recentes enfatizaram o papel da ciência na melhoria da saúde global, apoiando o desenvolvimento econômico e promovendo a inovação. Quanto a outras disciplinas científicas, a pesquisa em ciência regulatória é o elemento crítico subjacente ao desenvolvimento e ao avanço dos diversos setores que estão ligados ao desenvolvimento de medicamentos e a produção de alimentos. A Coalizão Global para Pesquisas em Ciência Regulatória (GCRSR), segundo Dr. Silva, busca discutir tecnologias inovadoras, abordagens e parcerias que aprimoram a tradução da ciência básica em aplicações regulatórias. Para o palestrante, quanto mais multidisciplinar as equipes de estudo, maior o avanço das ciências reguladoras no contexto global.

No cenário da GCRSR, Dr. Silva explicou que os grupos de trabalhos cruzados buscam colaborar com as agências internacionais responsáveis pela segurança alimentar e de medicamentos e está se tornando cada vez mais importante à medida que a globalização do desenvolvimento de tecnologias avança rapidamente. Atividades internacionais relacionadas à segurança alimentar e de medicamentos

exige dos grupos de estudos a troca de informações para identificar e participar de novas iniciativas em âmbito global. Embora os riscos relacionados em todo o mundo possam variar, o compartilhamento de dados e informações sobre metodologias, melhores práticas e análises de questões científicas emergentes, podem promover abordagens consistentes para avaliar e gerenciar os riscos e harmonizar os padrões internacionalmente.

O palestrante informou que a participação em atividades internacionais oferece oportunidades para que as equipes técnicas mantenham atualizando continuamente as habilidades e experiências científicas, além de, permitir através do intercâmbio de informações, que grupos de trabalho acessem o trabalho de outras agências reguladoras e organismos internacionais em todo o mundo enriquecendo o perfil científico dos trabalhos.

Dr. Silva finalizou dizendo que os grupos de estudos cruzados (Cross-Training Working Group) fornecem uma plataforma onde os reguladores, tomadores de decisão e cientistas de vários países possam trocar opiniões sobre como desenvolver, aplicar e implementar metodologias inovadoras em avaliações regulatórias em seus respectivos países, bem como desenvolver uma estratégia harmonizada para melhorar a saúde pública global através da colaboração global.

Closing Remarks And Adjournment

Welda Tong, Ph.D., Director, Division of Bioinformatics and Biostatistics, National Center for Toxicological Research (NCTR), US Food and Drug Administration (US FDA), USA

Dr. Tong thanked the local host Ms. Danitza Passamai Rojas Buvinich and her team from Anvisa for the wonderful conference organization; Roben Brooks from ARA (USA); the Scientific Committee members from Brazil, Europe, Canada, Argentina, Singapore and USA; Shraddha Thakkar, the scientific program administrator; all the presenters and co-chairs; and all the participants.

The scientist presented some notes of what he feels is the outcome of the summit.

Definition and scope of regulatory science: according to FDA's definition, "Regulatory science is the science of developing new tools, standards and approaches to assess the safety, efficacy, quality and performance of FDA-regulated products."

Dr. Tong reminded that, during this summit, we had an important opportunity to become acquainted with a general introduction of regulatory science in various regions of the world, such as Brazil National Health Regulatory Agency, European Food Safety Authority, Regulatory Science in Japan, Regulatory Science in Sub Sahara Africa and Singapore.

It was also important to know about important studies in various fields, such as Omics technologies (genomics, proteomics and metabolomics), next-generation sequencing (WGS, WES, RNA-seq), microphysiological systems (organ-on-chip),

nanotechnology, high-throughput and high-content screening methodologies, silico methodologies and bioinformatics.

Dr. Tong outlined that, after all the knowledge that was shared during the summit, it is noticeable that we are living in very exciting era, and this community's and the regulators' role is to optimize the reproducibility, standardize the analysis protocols and encourage data sharing.

According to the speaker, we have to ask yourselves what is this community's and the regulators' roles. Then, we need to engage with the research community to optimize the reproducibility.

The efforts we must do in order to facilitate translation across agencies in regard food, drug and chemical safety are:

Regarding food safety: develop baseline practice for applying microbial genomics in regulatory decision-making and the EFSA FoodEx2 classification system in food safety.

Regarding drug safety: the role of pharmaco-vigilance for drug safety and leveraging new data streams and novel methods to align regulatory agencies and pharma.

Regarding chemical safety: various novel approaches for chemical safety assessment, including *in silico* methodologies.

In order to facilitate translation across agencies in the world, some issues should be considered: facilitation of data sharing among regulatory bodies; communication of lessons-learned across agencies in implementing and applying emerging technologies, promotion of common standards and best practices, definition for fit-for-purpose uses in different regulatory bodies and cross-training enhancement.

Dr. Tong stated that it is necessary to facilitate the performance metrics (quality, transparency, accessibility, reproducibility, traceability, security, accountability and integrity).

The speaker explained that reproducibility is a very important performance metric and there is a waste of many resources in irreproducible science nowadays. The cause of irreproducibility is diverse but some factors can be corrected or avoided. Some of those factors are: selective reporting, sloppiness, QC of experimental parameters ad

data fabrication. There are also problems with computational reproducibility, such as *in silico* mistakes (algorithm errors), when data is too big to be examined individually; inadequate statistics (samples vs resources) and difference between analysis protocols. He highlighted the importance of making efforts towards reproducible science.

Concluding the presentation, he quoted Mark Twain and, about the reproducibility side, he showed the sentence about Regulatory Science below:

“Age is an issue of mind over matter, if you don’t mind”. (Mark Twain)

“Regulatory Science is an issue of reproducibility over innovation, if you don’t reproduce, it doesn’t innovate.”

Observações e considerações finais

Palestrante: Weida Tong, Ph.D., Diretor da Divisão de Bioinformática e Bioestatística, Centro Nacional de Pesquisa Toxicológica, US Food and Drug Administração, EUA

No fechamento do “Global Summit on Regulatory Science” (GSRS), Dr. Tong, primeiramente, agradeceu à anfitriã local, a Dra. Danitza Passamai Rojas Buvinich e a sua equipe da Anvisa pela organização da conferência, que segundo ele, foi realizada com maestria. Dr. Tong reconheceu os desafios que existem em realizar um evento global e enalteceu a competência da equipe realizadora. Em seguida, ele fez seus agradecimentos ao Sr. Roben Brooks da Agência Regulatória Americana, aos membros do Comitê Científico do Brasil, Europa, Canadá, Argentina, Cingapura e EUA, ao Sr. Shraddha Thakkar, administrador do programa científico, a todos os palestrantes e colaboradores e a todos os participantes.

Dr. Tong recordou o objetivo da Cúpula Global sobre Ciência Regulatória (GSRS) que é uma conferência internacional para discussão de tecnologias e parcerias inovadoras para melhorar o entendimento de ciências básicas em aplicações regulatórias no contexto global. Ele também relembrou a definição e o alcance da ciência reguladora que, de acordo com a definição da FDA, “é a ciência do desenvolvimento de novas ferramentas, padrões e abordagens para avaliar a segurança, eficácia, qualidade e desempenho de produtos regulados”.

Dito isto, o cientista relatou a sua opinião sobre o resultado da cúpula, que para ele, foi extremamente positivo.

Dr. Tong lembrou que, durante a cúpula de 2017, houve uma oportunidade importante para se familiarizar com os aspectos gerais da ciência regulatória em várias regiões do mundo, como a agência de regulamentação da saúde no Brasil (Anvisa), a Autoridade Europeia de Segurança Alimentar (EFSA), a Ciência Reguladora no Japão, Ciência Reguladora no Sub Sahara-Africano e Singapura. Para ele, também foi importante conhecer estudos relevantes em vários campos, tais como, tecnologias Omics (capaz de informar e integrar as transcrições de proteínas e metabolitos de um organismo), sequenciação de próxima geração (WGS, WES, RNA-seq), sistemas microfisiológicos (humano-em-chip), nanotecnologia, metodologias de rastreo de alto teor e alto conteúdo, metodologias *in silico* e bioinformática.

Ao recordar todos os estudos apresentados e enaltecer a equipe científica envolvida, Dr. Tong salientou que, depois de todo o conhecimento que foi compartilhado durante a cúpula, percebe-se que a ciência global atravessa uma era promissora, e o papel da comunidade científica e dos reguladores é otimizar a reprodutibilidade de estudos consagrados, padronizar os protocolos de análise e incentivar o compartilhamento de dados. De acordo com o cientista, temos que nos perguntar quais são os papéis dos setores envolvidos e os reguladores, só assim, haverá um envolvimento mais próximo com a comunidade de pesquisa.

Vislumbrando esse cenário, Dr. Tong sugeriu alguns esforços que devem ser feitos para facilitar a comunicação entre as agências no que diz respeito à segurança alimentar, química e de medicamentos. Em relação à segurança alimentar o cientista recomendou que se desenvolvessem práticas básicas para a aplicação de genômica microbiana na tomada de decisões regulatórias e no sistema de classificação em segurança alimentar. Quanto à segurança química existe a necessidade de incorporar abordagens inovadoras para a avaliação da segurança, incluindo metodologias *in silico*. Quanto ao setor de medicamentos deve-se reforçar o papel da farmacovigilância para a segurança das drogas e alavancar novos fluxos de dados e novos métodos para alinhar as agências reguladoras e farmacêuticas.

Dr. Tong enfatizou a importância do intercâmbio de informações e da melhoria na comunicação entre as agências do mundo. Na opinião do cientista as questões que devem ser consideradas para evolução da ciência regulatória são: facilitação do compartilhamento de dados entre os órgãos reguladores; comunicação de lições aprendidas entre as agências na implementação e aplicação de tecnologias emergentes, promoção de padrões comuns e melhores práticas, definição de usos

adequados em diferentes órgãos reguladores e aprimoramento de treinamento cruzado. Além das recomendações apresentadas, Dr. Tong afirmou que é necessário facilitar as métricas de desempenho (qualidade, transparência, acessibilidade, reprodutibilidade, rastreabilidade, segurança, responsabilidade e integridade).

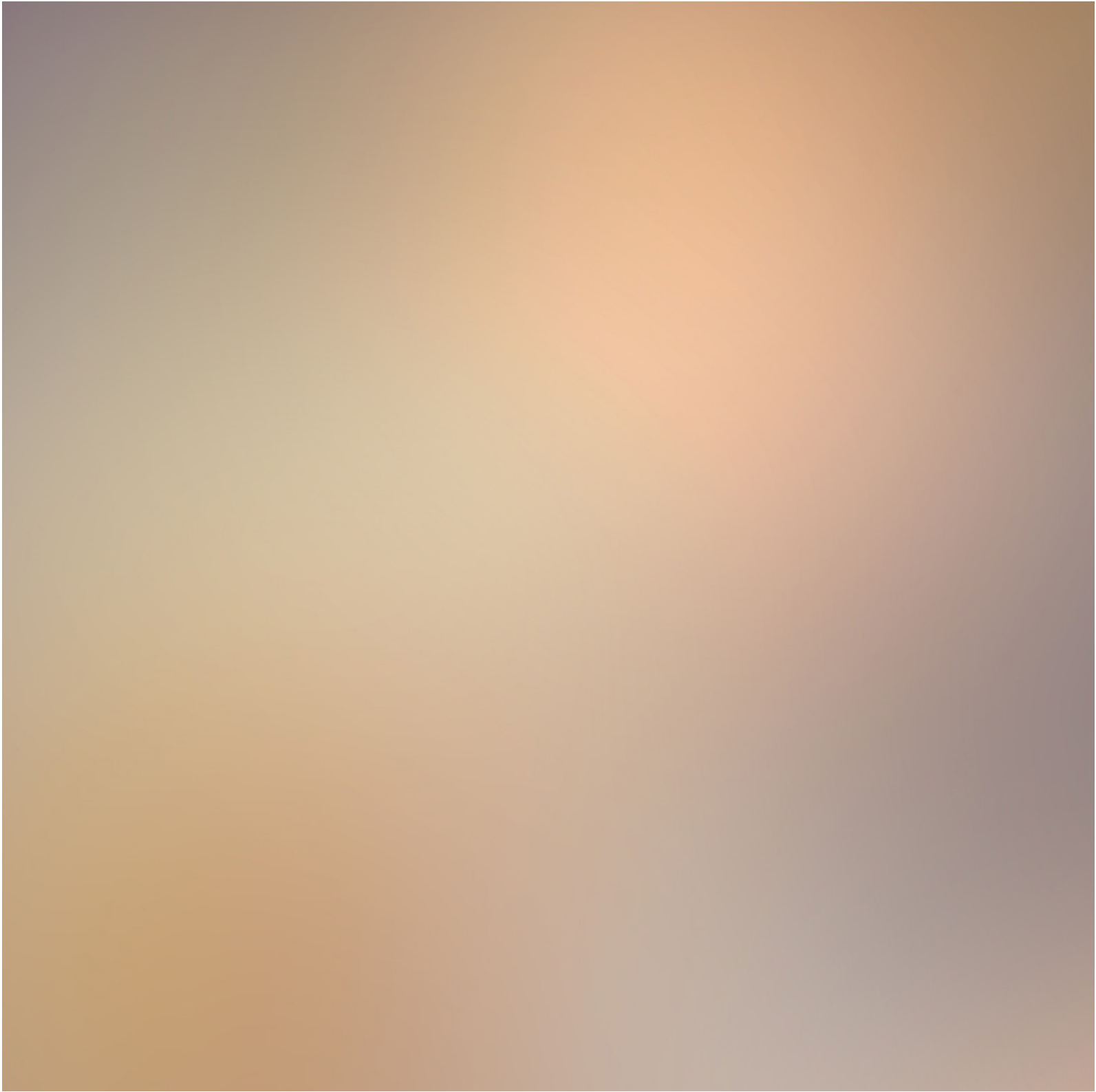
Abordando um pouco mais sobre as métricas de desempenho, o cientista explicou que a reprodutibilidade (capacidade de reproduzir experimentos e processos) é muito importante. Para ele, hoje em dia, há um desperdício de recursos em ciências irreproduzíveis e a causa é diversificada. No entanto, alguns fatores podem ser corrigidos ou evitados como: relatórios seletivos, negligência e fabricação de dados. Também há problemas com a reprodutibilidade computacional, como erros *in silico* (erros de algoritmo), quando os dados são muito grandes para serem examinados individualmente; estatísticas inadequadas (amostras versus recursos) e diferença entre os protocolos de análise. Ele destacou a importância de fazer esforços para a ciência seja compartilhada de maneira reproduzível.

Finalizando a apresentação, Dr. Tong afirmou que a cúpula cumpriu sua função de fornecer uma plataforma onde os reguladores, tomadores de decisão e cientistas de vários países pudessem trocar pontos de vista sobre como desenvolver, aplicar e implementar metodologias inovadoras em avaliações regulatórias em seus respectivos países, além de harmonizar a estratégia através da colaboração global.

Celebrando o fechamento da Cúpula Global sobre Ciência Regulatória Dr. Tong citou duas frases, uma de Mark Twain e outra sobre o desenvolvimento da ciência, que foram:

"A idade é uma questão de mente sobre a matéria, se você não se importa."
(Mark Twain)

"A Ciência Regulatória é uma questão de reprodutibilidade em relação à inovação, se você não é capaz de reproduzir, não inovará."



Apoio:



ANVISA
Agência Nacional de Vigilância Sanitária



ABRASCO
ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE SAÚDE COLETIVA

