ECONSTOR
Make Your Publications Visible.

A Service of
ZBW
Leibniz-Informationszentrum Wirtschaft
Leibniz Information Centre for Economics

De Negri, Fernanda; Uziel, Daniela

Working Paper

O que é medicina de precisão e como ela pode impactar o setor de saúde?

Texto para Discussão, No. 2557

Provided in Cooperation with:
Institute of Applied Economic Research (ipea), Brasília

Suggested Citation: De Negri, Fernanda; Uziel, Daniela (2020) : O que é medicina de precisão e como ela pode impactar o setor de saúde?, Texto para Discussão, No. 2557, Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada (IPEA), Brasília

This Version is available at:
https://hdl.handle.net/10419/240752

Standard-Nutzungsbedingungen:

Die Dokumente auf EconStor dürfen zu eigenen wissenschaftlichen Zwecken und zum Privatgebrauch gespeichert und kopiert werden.

Sie dürfen die Dokumente nicht für öffentliche oder kommerzielle Zwecke vervielfältigen, öffentlich ausstellen, öffentlich zugänglich machen, vertreiben oder anderweitig nutzen.

Sofern die Verfasser die Dokumente unter Open-Content-Lizenzen (insbesondere CC-Lizenzen) zur Verfügung gestellt haben sollten, gelten abweichend von diesen Nutzungsbedingungen die in der dort genannten Lizenz gewährten Nutzungsrechte.

Terms of use:

Documents in EconStor may be saved and copied for your personal and scholarly purposes.

You are not to copy documents for public or commercial purposes, to exhibit the documents publicly, to make them publicly available on the internet, or to distribute or otherwise use the documents in public.

If the documents have been made available under an Open Content Licence (especially Creative Commons Licences), you may exercise further usage rights as specified in the indicated licence.

WWW.ECONSTOR.EU

Mitglied der Leibniz-Gemeinschaft

TEXTO PARA DISCUSSÃO

2557

O QUE É MEDICINA DE PRECISÃO E COMO ELA PODE IMPACTAR O SETOR DE SAÚDE?

Fernanda De Negri
Daniela Uziel

ipea

2557
TEXTO PARA DISCUSSÃO
Rio de Janeiro, abril de 2020

O QUE É MEDICINA DE PRECISÃO E COMO ELA PODE IMPACTAR O SETOR DE SAÚDE?

Fernanda De Negri[1]
Daniela Uziel[2]

1. Técnica de planejamento e pesquisa na Diretoria de Estudos e Políticas Setoriais de Inovação e Infraestrutura (Diset); e coordenadora do Centro de Ciência, Tecnologia e Sociedade do Ipea.
2. Pesquisadora do Programa de Pesquisa para o Desenvolvimento Nacional (PNPD) na Diset/Ipea; e professora associada da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).

Governo Federal

Ministério da Economia
Ministro Paulo Guedes

ipea **Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada**

Fundação pública vinculada ao Ministério da Economia, o Ipea fornece suporte técnico e institucional às ações governamentais – possibilitando a formulação de inúmeras políticas públicas e programas de desenvolvimento brasileiros – e disponibiliza, para a sociedade, pesquisas e estudos realizados por seus técnicos.

Presidente
Carlos von Doellinger

Diretor de Desenvolvimento Institucional
Manoel Rodrigues Junior

Diretora de Estudos e Políticas do Estado, das Instituições e da Democracia
Flávia de Holanda Schmidt

Diretor de Estudos e Políticas Macroeconômicas
José Ronaldo de Castro Souza Júnior

Diretor de Estudos e Políticas Regionais, Urbanas e Ambientais
Nilo Luiz Saccaro Júnior

Diretor de Estudos e Políticas Setoriais de Inovação e Infraestrutura
André Tortato Rauen

Diretora de Estudos e Políticas Sociais
Lenita Maria Turchi

Diretor de Estudos e Relações Econômicas e Políticas Internacionais
Ivan Tiago Machado Oliveira

Assessora-chefe de Imprensa e Comunicação
Mylena Fiori

Ouvidoria: http://www.ipea.gov.br/ouvidoria
URL: http://www.ipea.gov.br

Texto para Discussão

Publicação seriada que divulga resultados de estudos e pesquisas em desenvolvimento pelo Ipea com o objetivo de fomentar o debate e oferecer subsídios à formulação e avaliação de políticas públicas.

© Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada – **ipea** 2020

Texto para discussão / Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada.- Brasília : Rio de Janeiro : Ipea , 1990-

ISSN 1415-4765

1.Brasil. 2.Aspectos Econômicos. 3.Aspectos Sociais. I. Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada.

CDD 330.908

As publicações do Ipea estão disponíveis para *download* gratuito nos formatos PDF (todas) e EPUB (livros e periódicos). Acesse: http://www.ipea.gov.br/portal/publicacoes

As opiniões emitidas nesta publicação são de exclusiva e inteira responsabilidade dos autores, não exprimindo, necessariamente, o ponto de vista do Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada ou do Ministério da Economia.

É permitida a reprodução deste texto e dos dados nele contidos, desde que citada a fonte. Reproduções para fins comerciais são proibidas.

JEL: I15; I18; H51; I13.

SUMÁRIO

SINOPSE

ABSTRACT

1 INTRODUÇÃO 7

2 O QUE É MEDICINA DE PRECISÃO E QUE FATORES FAVORECERAM SEU SURGIMENTO? 9

3 APLICAÇÕES E IMPACTOS ECONÔMICOS DA MEDICINA DE PRECISÃO 16

4 DESAFIOS PARA O DESENVOLVIMENTO DA MEDICINA DE PRECISÃO 33

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS: OPORTUNIDADES E DESAFIOS PARA O BRASIL 41

REFERÊNCIAS 48

BIBLIOGRAFIA COMPLEMENTAR 51

APÊNDICE 53

SINOPSE

A medicina de precisão, ou medicina personalizada, é a customização de tratamento médico com base na capacidade de classificar indivíduos em subpopulações que diferem na susceptibilidade a uma determinada doença ou na resposta a um tratamento específico. Essa nova percepção sobre a forma de diagnóstico e tratamento vem ganhando espaço, dado o envelhecimento da população e a consequente transição epidemiológica, com ganho de evidência para as doenças crônico-degenerativas. As principais tecnologias incorporadas pela literatura no conceito de medicina de precisão são testes genéticos (diagnóstico); biossensores e *wearables* (monitoramento); e terapias celulares e gênicas (tratamento), sendo a maioria de recente implementação ou ainda em desenvolvimento. Os benefícios individuais do uso dessas tecnologias são claros, mas ainda há desafios para seu uso coletivo, tendo em vista, principalmente, seus custos. Este texto apresenta as tecnologias de medicina de precisão já existentes e discute sua eficácia e eficiência, bem como seus impactos nos custos e nos sistemas de saúde de forma geral. Além disso, são avaliados os desafios para o seu desenvolvimento e em que medida países como o Brasil podem atuar como usuários ou produtores dessas tecnologias.

Palavras-chave: saúde; medicina de precisão; genômica; desafios econômicos e regulatórios.

ABSTRACT

Precision medicine or personalized medicine refers to the customization of medical treatment based on the ability to classify individuals into subpopulations that differ in susceptibility to a particular disease or in response to a specific treatment. This new perception about diagnosis and treatment is growing throughout the world, given the aging of the population and the consequent epidemiological transition, with gain of evidence for chronic-degenerative diseases. The main technologies incorporated by the literature in the concept of precision medicine are genetic tests (diagnosis), biosensors and wearables (monitoring), cellular and gene therapies (treatment), most of which have been recently implemented or are still under development. Individual benefits of precision medicine are clear, but there are still challenges for their collective use, given mainly its costs. This text presents the existing technologies and discusses their effectiveness and efficiency as well as their costs and impacts on the health system. In addition, we also discuss challenges to its development and to how countries such as Brazil could play a role as users or producers of these technologies.

Keywords: health; precision medicine; genomics; economic and regulatory challenges.

1 INTRODUÇÃO

A ciência e as novas tecnologias têm sido, historicamente, o fator-chave a impulsionar o aumento da longevidade e a melhora da qualidade de vida do ser humano. O desenvolvimento de vacinas e de antibióticos, por exemplo, tecnologias que hoje são maduras, foram, juntamente com melhorias na alimentação e no saneamento, responsáveis por uma redução expressiva nas taxas de mortalidade por doenças infectocontagiosas que, até o século passado, eram as principais causas de óbito no mundo. Atualmente, a expectativa de vida de uma pessoa nascida em um país desenvolvido supera os 80 anos, ante pouco mais de 40 anos no início do século XIX. Se considerarmos apenas o último século, a expectativa de vida aumentou em mais de trinta anos e os avanços científicos e tecnológicos são o principal fator a explicar essa melhoria nas condições de saúde (Cutler, Deaton e Lleras-Muney, 2006).

Um conjunto de tecnologias emergentes que podem revolucionar a forma como diagnosticamos e tratamos as doenças é relacionado à medicina de precisão, pois ela modifica a forma de assistência à saúde, tornando o indivíduo o seu foco. A medicina de precisão diz respeito ao desenvolvimento de técnicas para a customização dos tratamentos de saúde levando em conta as características genéticas dos indivíduos e suas respostas às enfermidades e aos tratamentos. Ou seja, tem por objetivo maximizar a efetividade do tratamento médico e a prevenção de doenças ao levar em consideração a variabilidade genética individual, o meio ambiente e o estilo de vida dos pacientes.

A medicina de precisão tem um grande potencial de agregar valor aos cuidados de saúde, melhorando os seus resultados ao mesmo tempo que pode reduzir seus custos.[1] Foi a expectativa de reduzir os gastos com saúde como proporção do produto interno bruto (PIB) que fez com que países como os Estados Unidos começassem a investir em pesquisas nessa área. Em 2015, a administração Barack Obama lançou um programa de mais de US$ 200 milhões chamado Precision Medicine Initiative, a cargo dos institutos nacionais de saúde (National Institutes of Health – NIH), com o principal objetivo de alavancar as pesquisas nessa área. A medicina de precisão tem o potencial de "inaugurar uma nova era na forma como tratamos e diagnosticamos doenças" (NIH, 2016).

1. Disponível em: <https://www.weforum.org/projects/precision-medicine>.

Não é um acaso, portanto, que a literatura sobre o tema tenha crescido de forma expressiva na última década. Uma busca realizada por Gameiro *et al.* (2018) no PubMed[2] revelou 29.884 artigos publicados no mundo sobre medicina de precisão entre meados dos anos 1990 e março de 2018, sendo que a maior parte desses artigos foi publicada a partir de 2010. Em 2017, foram mais de 5 mil artigos publicados sobre o assunto, contra menos de 200 no início dos anos 2000.

O crescimento da importância do tema também pode ser verificado a partir de uma análise das novas drogas aprovadas pelo U.S. Food and Drug Administration (FDA), a agência norte-americana responsável pela aprovação de novos medicamentos nos Estados Unidos. Um relatório recente,[3] de uma organização não governamental (ONG) norte-americana para o assunto, classificou mais de 40% das novas moléculas aprovadas pelo FDA, em 2018, como "de precisão", o dobro do verificado em 2014 (21%).

A medicina de precisão será capaz de entregar todas as promessas? Ela poderá ser uma ferramenta para o aumento da eficácia e da eficiência dos tratamentos médicos, com consequente redução dos custos globais em saúde? Quais são os desafios para o seu desenvolvimento? Em que medida países como o Brasil podem atuar – como usuários ou como produtores de tecnologias – para colher os melhores benefícios dessas novas tecnologias? Essas são as principais questões que procuraremos abordar neste trabalho.

Este texto consiste em uma análise exploratória e descritiva do assunto, feita com base em uma revisão da literatura especializada, com ênfase nos aspectos econômicos e sociais da medicina de precisão. Para ilustrar esses aspectos, foram utilizadas informações das mais diversas fontes que pudessem contribuir para o esclarecimento do que é medicina de precisão e suas possíveis implicações. Espera-se que, dessa forma, este estudo também sirva como um guia de questões relevantes que serão aprofundadas em pesquisas futuras.

Assim, a seção 2 apresenta o conceito de medicina de precisão, que fatores impulsionaram seu desenvolvimento e as principais tecnologias que ele abarca.

2. Base de dados de citações e resumos de artigos científicos na área médica, organizado pelo NIH, de livre acesso.
3. Disponível em: <http://www.personalizedmedicinecoalition.org/Userfiles/PMC-Corporate/file/PM_at_FDA_A_Progress_and_Outlook_Report.pdf>.

Na seção 3, apresentam-se as principais aplicações da medicina de precisão na atualidade, bem como as oportunidades abertas para essas tecnologias. Os desafios, principalmente econômicos e regulatórios, para o amplo desenvolvimento da área são debatidos na seção 4. Os principais desafios e oportunidades trazidos pela medicina de precisão para o Brasil são debatidos na quinta e última seção.

2 O QUE É MEDICINA DE PRECISÃO E QUE FATORES FAVORECERAM SEU SURGIMENTO?

Tradicionalmente, a maior parte dos tratamentos de saúde é desenhada para o paciente médio, sem levar em conta que um tratamento pode ser mais eficaz para alguns tipos de pacientes e menos – ou até mesmo completamente ineficazes ou que apresentem riscos – para outros. O desenvolvimento de tratamentos mais adequados, customizados para diferentes tipos de indivíduos, de acordo com suas características genéticas, com o ambiente onde vivem ou com seu estilo de vida, é o objetivo da medicina de precisão.

De acordo com a definição de 2008 do National Research Council (NRC) norte-americano, a medicina de precisão "se refere à customização de tratamento médico para a característica individual de cada paciente. Isso não significa a criação de drogas ou dispositivos médicos que são específicos de um único paciente, mas sim a habilidade de classificar indivíduos em subpopulações que diferem na susceptibilidade a uma determinada doença ou na resposta a um tratamento específico. A prevenção ou intervenção terapêutica pode se concentrar naqueles que terão benefício, evitando gastos e efeitos adversos naqueles que não terão" (National Research Council, 2011, tradução nossa). Como o termo medicina personalizada induz à interpretação de que se trata de um tratamento único, indivíduo-específico, o comitê do NRC sugere o uso do termo medicina de precisão.

Ora, há muito tempo a medicina utiliza informações individuais como idade, histórico familiar e estilo de vida de um modo geral, a fim de customizar o tratamento de diversas doenças. O que há de efetivamente novo no conceito de medicina de precisão é a genética: a disponibilidade de informação sobre o perfil genético do indivíduo e como ele se relaciona com o surgimento de doenças e com a resposta individual aos tratamentos.

Não por acaso, um dos propulsores do desenvolvimento da medicina de precisão foi o barateamento dos custos de análises genéticas. O projeto Genoma Humano foi o primeiro grande esforço de pesquisa destinado a mapear o genoma humano por completo. Foi um projeto de pesquisa iniciado em 1990 e que terminou em 2003, envolvendo pesquisadores de vários países ao custo estimado de cerca de US$ 3 bilhões. Segundo publicação recente do Massachusetts Institute of Technology (MIT),[4] entre 2001 e 2017, o custo para o sequenciamento de um genoma passou de mais de US$ 95 milhões para pouco mais de US$ 1.000, uma redução impressionante em pouco mais de quinze anos. O resultado é que o número de consumidores de testes de DNA nos Estados Unidos saltou de 330 mil para mais de 24 milhões, no mesmo período. O barateamento dos exames de DNA também criou possibilidades para a comunidade científica internacional pesquisar a fundo a relação entre o código genético e as doenças: que tipo de gene está relacionado com o aparecimento de determinadas doenças ou condições de saúde ou com a maior susceptibilidade ou resistência a algum tipo de substância ou medicamento.

Não foi apenas a tecnologia para o sequenciamento do DNA que evoluiu e tornou os testes genéticos mais baratos.[5] A disponibilidade de *software* que auxiliam os pesquisadores a interpretar os resultados desse sequenciamento também evoluiu sobremaneira nos últimos anos. A bioinformática é um campo multidisciplinar que reúne genética, ciência da computação, matemática e estatística, podendo ser entendida como a ciência de dados voltada para solucionar problemas biológicos. Técnicas como sequenciamento de nova geração[6] e *microarray*[7] geram dados genômicos em grande quantidade, que precisam ser organizados e comparados com padrões para possibilitar a interpretação dos resultados. As ferramentas de bioinformática permitem que dados sobre expressão gênica e suas variações possam ser processados, viabilizando sua interpretação e posterior correlação com doenças ou condições de saúde.

4. Disponível em: <https://www.technologyreview.com/s/612281/look-how-far-precision-medicine-has-come/>.
5. Um bom resumo sobre o conceito de medicina de precisão e como as tecnologias de sequenciamento de DNA e a bioinformática contribuíram para a emergência do tema está disponível em: <https://learn.genetics.utah.edu/content/precision/intro/>.
6. Sequenciadores de nova geração sequenciam até bilhões de fragmentos individuais por vez, permitindo que vários genes ou mesmo um genoma inteiro possa ser sequenciado em uma análise.
7. Técnica que utiliza diversas sondas (uma sequência de DNA de cadeia simples, ligado a um marcador que possa ser visualizado para identificar sua localização) previamente caracterizadas, comparando a amostra com um DNA conhecido.

No início dos anos 2010, quando o termo medicina de precisão começou a aparecer mais intensamente nos artigos científicos da área de biomedicina, as publicações referiam-se à medicina de precisão (muitas vezes utilizando o termo "personalizada") como a aplicação clínica da farmacogenômica, que, por sua vez, se origina da convergência entre a farmacogenética e a genômica humana (Vogenberg, Barash e Pursel, 2010; Ma e Lu, 2011). A farmacogenética nasceu da combinação das áreas de genética, bioquímica e farmacologia e trouxe evidências da relação causal entre o genótipo[8] e a resposta a drogas, indicando padrões de variações fenotípicas de grande relevância clínica. Variações na sequência de genes são traduzidas em variações nas proteínas-alvo, em enzimas de metabolismo ou em proteínas transportadoras, gerando variabilidade de resposta a drogas ou mesmo de suas reações adversas. Assim, além de fatores já conhecidos como idade, estado nutricional, fatores ambientais, fatores epigenéticos[9] e terapias concomitantes, variações genéticas detectáveis por testes específicos mostraram-se de grande importância na variabilidade de resposta a drogas (Vogenberg, Barash e Pursel, 2010).

O conceito de medicina de precisão foi sendo modificado e expandido ao longo dos últimos anos, passando a incorporar tecnologias de monitoramento que permitissem utilizar a maior quantidade possível de informação sobre o paciente, a fim de garantir um diagnóstico mais preciso e um tratamento mais efetivo. Nesse sentido, Ginsburg e Phillips (2018) mencionam outros fatores, além da redução dos custos dos testes genéticos, que influenciaram o desenvolvimento da medicina de precisão. A maior disponibilidade de dados de registros médicos e o crescimento da saúde digital como fonte de informação individual de saúde são os fatores principais.

O quadro 1 mostra as principais tecnologias incorporadas pela literatura no conceito de medicina de precisão. Em primeiro lugar estão os testes genéticos, que compõem o que parte da literatura chama de medicina de precisão 1.0, aquela voltada ao diagnóstico. Segundo relatório preparado por pesquisadores da Escola Politécnica de Lausanne (IRGC, 2018), a medicina de precisão 1.0 usa informações de testes genéticos e outros dados pessoais para um diagnóstico mais preciso e para a

8. Conjunto de genes de um determinado indivíduo, que se traduzem em suas características morfológicas e fisiológicas, ou fenótipo.
9. Alterações na expressão gênica que não implicam modificações na sequência do DNA, pois ocorrem após a leitura do código genético.

segmentação de grupos de pacientes. Em segundo lugar e complementando os testes genéticos está um grupo de novas tecnologias, como biossensores e *wearables*, destinados a monitorar, em tempo real ou não, sinais vitais e hábitos de vida dos pacientes. Por fim, as informações geradas pelos dois primeiros grupos de tecnologias – testes genéticos e monitoramento – podem ser, então, tratadas por ferramentas de *big data* e analisadas por algoritmos ou ferramentas de inteligência artificial capazes de processar a informação e auxiliar no diagnóstico precoce e na melhor escolha de tratamento para os pacientes.

QUADRO 1
Tecnologias associadas à medicina de precisão

Medicina de precisão 1.0		
Tecnologia	Utilização	Disponibilidade
Testes genéticos (baseados em informações "ômicas")[1]	Indicam: *i)* o curso da doença e informam sobre tratamento; *ii)* o risco de se desenvolver determinada doença; e *iii)* a resposta a determinado tratamento e informam a terapia de escolha.	Biomarcadores genômicos já estão em uso e espera-se expansão com marcadores proteômicos, metabolômicos, transcriptômicos, glicômicos e lipômicos. Um grande número de testes está em avaliação pelas agências reguladoras em várias partes do mundo.
Aplicativos e sensores para o monitoramento dos pacientes	Dispositivos de monitoramento, tais como biossensores e *wearables*, que gravam e analisam dados vitais; de atividades diárias; fatores de risco e outras informações individuais a fim de influenciar comportamentos, cuidados médicos e, eventualmente, o próprio tratamento.	Já disponíveis e espera-se aumento de disponibilidade e uso.
Algoritmos, *big data* e inteligência artificial (IA)	Ferramentas analíticas baseadas na utilização de dados clínicos, genômicos, comportamentais, ambientais, sociais etc., para informar o diagnóstico e a escolha terapêutica. Os algoritmos ou ferramentas de IA podem se basear na história e nas características da pessoa para determinar o risco de determinada doença e o melhor tratamento.	Em desenvolvimento. Espera-se que estejam na prática clínica na próxima década. Baseados em IA, dependem de grandes bases de dados contendo dados de saúde armazenados eletronicamente e dados sociodemográficos.
Medicina de precisão 2.0		
Tecnologia	Utilização	Disponibilidade
Terapias celulares	Transplante de células-tronco e de diferentes tipos celulares, que podem ter origem do próprio paciente ou de doadores.	Avanços nas técnicas de edição gênica e na geração de células iPS[3] certamente possibilitarão que cada vez mais doenças se tornem alvo desse tipo de tratamento.
Terapias gênicas	Retirada de células do próprio paciente que sofrem edição gênica para ser reinjetadas. Injeção de vírus que carreiam uma determinada sequência genética, fazendo com que as células do indivíduo expressem corretamente a respectiva proteína dentro do próprio corpo. Injeção de vírus oncolíticos,[2] engenheirados para se replicar preferencialmente em células cancerosas e destruí-las por um processo natural de lise por replicação viral.	

Fonte: IRGC (2018); Love-Koh *et al*. (2018); Bender (2016).

Notas: [1] O sufixo "ômica" (ou *omics*, em inglês) foi adicionado para denotar os estudos de características de grandes famílias de moléculas. Assim, fala-se em genômica para o estudo dos genes e sua função, proteômica para as proteínas, metabolômica para as moléculas envolvidas no metabolismo celular, transcriptômica para RNA mensageiro, glicômica para o estudo dos carboidratos e lipômica para os lipídeos. As tecnologias utilizadas nesses estudos possibilitam explorar o papel, a ação e as relações dessas várias moléculas que compõem as células de um organismo.

[2] São vírus que apresentam uma preferência por infectar células cancerosas. Podem ser naturais ou manipulados geneticamente para aumentar essa seletividade.

[3] Células iPS (*induced pluripotent cells*) são células derivadas de tecidos adultos e desdiferenciadas em cultura *in vitro* por exposição a determinados agentes que induzem a reprogramação da célula, que passa a responder como uma célula com potencial de se transformar em vários tipos celulares.

A medicina de precisão 2.0 (que alguns autores chamam de disruptiva), por sua vez, está relacionada à aplicação de técnicas genéticas no tratamento do paciente, e não apenas no diagnóstico. Assim, ela é formada por "terapias celulares e gênicas baseadas em informações 'ômicas'" (IRGC, 2018), como são as técnicas de edição gênica, as terapias de células-tronco e gênicas, entre outras. As terapias celulares e gênicas têm crescido muito nos últimos anos e vêm modificando a forma como a indústria farmacêutica e os órgãos regulatórios atuam no desenvolvimento e na autorização de novos tratamentos. No entanto, seus custos ainda são muito elevados e sua utilização, pouco disseminada.

2.1 Testes genéticos

Testes genéticos são ferramentas que possibilitam a identificação de alterações em cromossomos, genes e proteínas, com a utilização de vários métodos. Os classificados como genética molecular estudam genes isolados ou fragmentos curtos de DNA para identificar variações que podem levar a uma doença genética. Os testes cromossômicos (citogenética) analisam cromossomos inteiros ou fragmentos longos de DNA buscando variações mais grosseiras, como cópias extras ou grandes translocações cromossômicas. Por fim, os testes de genética bioquímica medem a quantidade ou a atividade de proteínas, que indicam secundariamente alterações do DNA relacionadas a doenças genéticas. Seu resultado pode confirmar ou excluir a existência de uma condição genética ou auxiliar a prever a probabilidade de uma pessoa desenvolver ou passar adiante uma doença genética.

Uma outra forma de classificar esses testes é segundo a sua finalidade. Testes forenses utilizam sequências de DNA para identificar um indivíduo para propósitos legais ou estabelecer relações biológicas entre pessoas. Todos os demais são relacionados à saúde, para fins preventivos ou de tratamento. Testes de triagem neonatal são realizados imediatamente após o nascimento para identificar alterações genéticas passíveis de tratamento imediato – por exemplo, fenilcetonúria e hipotireodismo congênito. Testes de portador (*carrier testing*) são utilizados para identificar pessoas que portam uma cópia de um gene, que quando expresso em duas cópias causam alterações clínicas. Em geral, são realizados por pessoas com história familiar ou de determinadas etnias com maior risco para condições específicas, em geral juntamente com aconselhamento genético. Os testes de pré-natal detectam alterações genéticas antes do nascimento e podem ser realizados durante a gestação se houver risco de o bebê ter alguma anomalia genética, embora não sejam capazes de identificar todas as anomalias possíveis. Testes pré-implantação, também

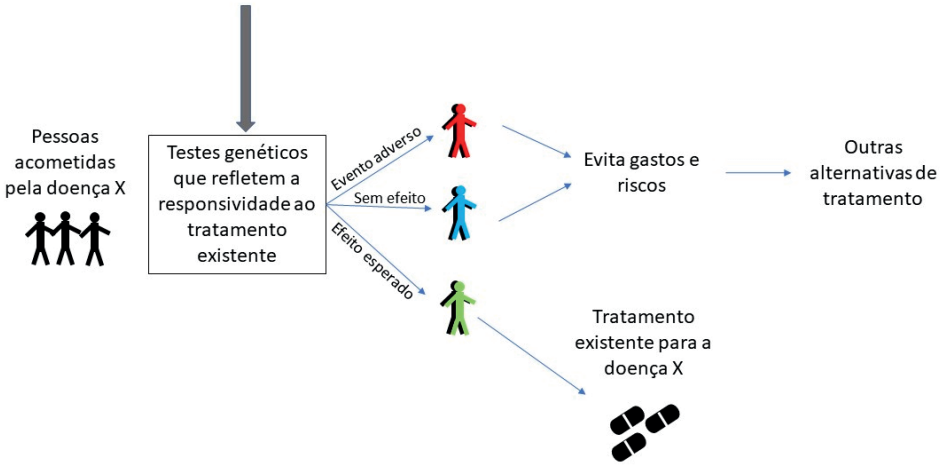
chamados de diagnóstico genético pré-implantação, são utilizados em embriões gerados por técnicas de reprodução assistida, para selecionar os embriões a ser implantados no útero.

De maior interesse para a medicina de precisão são os testes preditivos e os testes diagnósticos. Testes preditivos e pré-sintomáticos são utilizados para detectar mutações gênicas associadas a doenças que aparecem após o nascimento. Eles identificam o risco de desenvolver doenças com base genética, como certos tipos de câncer, antes de existirem sinais ou sintomas, e, por isso, auxiliam na tomada de decisão sobre a assistência médica. Testes diagnósticos são utilizados para identificar ou excluir uma condição genética ou cromossômica. Podem ser utilizados como diagnóstico confirmatório, quando a suspeita de diagnóstico é baseada em sinais e sintomas. São utilizados pré-natalmente ou ao longo da vida do indivíduo e podem influenciar a escolha pessoal do atendimento de saúde e do cuidado.

Os testes de diagnóstico molecular, principalmente voltados para o câncer, estão relacionados à origem do termo medicina de precisão. A literatura especializada ressalta o seu potencial em dirimir problemas e aumentar a eficácia terapêutica, uma vez que permite a escolha de drogas que minimizem efeitos adversos e que produzam os melhores resultados (figura 1). Dessa forma, esses testes podem ser vistos como ferramentas que aprimoram o diagnóstico e a escolha da terapia e, consequentemente, viabilizam um melhor prognóstico para o paciente. Para que isso se concretize, as variações genéticas encontradas devem ser correlacionadas com a manifestação clínica, com outros exames de imagem e laboratoriais e com fatores ambientais. Assim, por meio desses testes, é possível direcionar uma terapia já existente para uma subpopulação que responde a ela de forma mais adequada, por apresentar determinado marcador genético.[10]

10. Marcador genético são sequências específicas de DNA, com localização cromossômica conhecida, que podem ajudar a estabelecer a ligação entre uma doença genética e o gene responsável. O marcador em si pode ser parte de um gene ou não ter (ainda) função conhecida.

FIGURA 1
Testes genéticos diagnósticos e sua relação com a detecção da doença e a escolha do tratamento apropriado



Elaboração das autoras.

2.2 Terapias celular e gênica

Terapias celulares são aquelas em que diferentes tipos de células são introduzidos no organismo com finalidade de melhorar a atividade ou substituir células não funcionantes. Essas células podem ter diferentes origens do ponto de vista biológico e ser provenientes do próprio paciente ou de doadores. Diferentemente dos medicamentos, células são produtos dinâmicos, capazes de migrar, proliferar, se diferenciar e responder ao ambiente em que se encontram. Sua produção e utilização terapêutica sofrem impactos relativos às suas características, como: *i)* viabilidade celular limitada, o que implica tempo curto de "prateleira"; *ii)* quantidade pequena de material disponível para processamento e testagem; *iii)* variabilidade entre pacientes; e *iv)* heterogeneidade celular. Essas características geram impactos importantes para os produtores dessas terapias e para os reguladores, que autorizam seu licenciamento, como veremos adiante.

Terapias gênicas são aquelas que envolvem manipulação da expressão de genes com o objetivo de alterar as propriedades biológicas de uma célula viva para uso terapêutico.[11] As técnicas utilizadas nessas terapias podem atuar substituindo um gene alterado por uma cópia de função normal do mesmo gene, inativando um que não funciona perfeitamente,

11. Disponível em: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/what-gene-therapy>.

ou introduzindo um modificado que impacta positivamente no funcionamento celular para tratar doenças. Nas terapias gênicas, com frequência são utilizadas as células-tronco derivadas do sistema hematopoiético e as células-tronco embrionárias e adultas. O estabelecimento de protocolos para a indução de células pluripotentes a partir de células adultas (iPS, citados no quadro 1) resolveram o conflito ético que envolvia o uso de células embrionárias, amplamente discutido na mídia no início dos anos 2000.

Segundo Bender (2016), no final dos anos 1990, as terapias gênicas começaram a ser desenvolvidas e se tornaram uma esperança de cura para muitos pacientes pela possibilidade de passarem da prova de conceito ao uso em poucos anos, enquanto drogas com funções semelhantes levam mais de dez anos até ter seu uso autorizado por agências reguladoras. O óbito de pacientes por causas possivelmente secundárias ao tratamento com terapias gênicas levou a sociedade a questionar o potencial dessas terapias. A persistência da Academia fez, no entanto, surgirem técnicas mais seguras e precisas de chegada da terapia ao alvo.

Há vários produtos destinados a terapias gênicas desenvolvidos ou em desenvolvimento. Podem ser citadas as tecnologias que envolvem o uso de DNA plasmidial (pequenos DNAs circulares, de mais fácil manipulação, que podem ser modificados para carregar genes terapêuticos para dentro das células), de vetores virais (vírus modificados utilizados como veículos para levar esses genes para as células, usando essa capacidade inata do vírus), de vetores bacterianos (utilizando as bactérias como veículos), de técnicas de edição genética (capazes de recortar, inserir e corrigir sequencias gênicas) e de terapias celulares após edição gênica.

3 APLICAÇÕES E IMPACTOS ECONÔMICOS DA MEDICINA DE PRECISÃO

Segundo o World Economic Forum,[12] a medicina de precisão tem potencial de transformar a medicina e pode agregar valor aos cuidados de saúde, melhorando os seus resultados, ao mesmo tempo que reduz seus custos. As aplicações de medicina de precisão são variadas e abrangem diversos estágios da vida dos pacientes. Elas vão desde testes para avaliar algum tipo de mutação genética no feto, passando por diagnósticos

12. Disponível em: <https://www.weforum.org/projects/precision-medicine>.

mais precisos de câncer e até mesmo auxiliando na escolha do melhor tratamento para diversas outras doenças crônico-degenerativas, tais como Alzheimer ou depressão.

Além de auxiliar na escolha do tratamento, os testes genéticos também permitem que a indústria foque no desenvolvimento de soluções para subgrupos de pacientes que não respondem a tratamentos utilizados como primeira escolha para a maioria. Assim, a indústria pode mirar especificamente na resistência a um medicamento ou mesmo em um novo alvo, ou pode ainda otimizar o metabolismo e a farmacocinética[13] dos medicamentos desenvolvidos.

Uma das promessas da medicina de precisão é predizer quais grupos populacionais seriam mais suscetíveis a determinadas doenças e, assim, direcionar intervenções de saúde pública. Do ponto de vista populacional, grandes triagens genéticas poderiam guiar ações relacionadas a determinados grupos de doença às quais houvesse suscetibilidade. No entanto, há algum grau de ceticismo com relação a essa possibilidade. Em contraposição à *Precision Medicine Iniciative*, uma publicação da Associação Médica Americana, por sua vez, traz argumentos contra seu impacto coletivo (Khoury e Galea, 2016). Os autores argumentam que há uma grande complexidade na patogênese das doenças, envolvendo múltiplos genes específicos, o que limitaria a predição do fenótipo baseado no genótipo. Além disso, o peso da genética seria menor do que o peso de fatores comportamentais e sociais: evidências sugerem que indivíduos não alteram seus hábitos e comportamentos, mesmo conhecendo os riscos. Assim sendo, os esforços relacionados à medicina de precisão nos Estados Unidos poderiam mascarar a necessidade de esforços relacionados às causas básicas de doenças, como pobreza, obesidade e educação. Em contraponto, os mesmos autores admitem que a estratificação da população em grupos de risco para várias doenças crônicas poderia direcionar estratégias de saúde pública para prevenção e tratamento mais eficientes e efetivos.

A seguir, discutiremos em mais detalhes algumas dessas aplicações da medicina de precisão, bem como os seus impactos, especialmente os econômicos e regulatórios.

13. A farmacocinética estuda a velocidade de absorção, distribuição e eliminação da um fármaco e de seus metabólitos no organismo, visando adequar a posologia, a via de administração e o intervalo entre doses, otimizando o resultado terapêutico e evitando efeitos tóxicos potenciais.

Começamos, porém, ressaltando como as mudanças no perfil epidemiológico da população tem ampliado o potencial de utilização da medicina de precisão.

3.1 As mudanças no perfil epidemiológico e as crescentes aplicações da medicina de precisão

A literatura especializada mostra que as principais aplicações da medicina de precisão estão relacionadas às doenças crônico-degenerativas, cuja prevalência tem crescido nas últimas décadas, assim como os custos associados a elas nos sistemas de saúde do mundo todo.

O aumento da expectativa de vida da população e a alteração da pirâmide etária foram acompanhados de modificações no padrão epidemiológico. Doenças transmitidas pelo ar ou pela água foram, durante séculos, a grande preocupação do mundo. Apareciam em surtos, dizimavam populações, eram de difícil controle e necessitavam de uma atuação centralizada, pois envolviam grandes massas populacionais. Esse quadro está mudando rapidamente, com as doenças infectocontagiosas sendo cada vez menos prevalentes, muito embora, nos países em desenvolvimento, as doenças transmissíveis ainda sejam bastante relevantes segundo a lista das epidemias do século XXI da Organização Mundial da Saúde (OMS).[14]

De modo geral, os países desenvolvidos ou de renda média apresentam como principal causa de óbito da população as doenças crônico-degenerativas (não transmissíveis; em inglês, *non-communicable diseases*), tais como as cardíacas, neurológicas, pulmonares, câncer e diabetes. Os países de menor nível de desenvolvimento, por sua vez, apresentam um padrão misto de causa de óbito e invalidez.

De acordo com o Global Health Observatory,[15] as doenças crônico-degenerativas são responsáveis por quase 70% dos óbitos no mundo. Oitenta e dois por cento dos 16 milhões de pessoas que morrem dessas causas antes dos 70 anos situam-se em países de baixa e média renda. Apesar de a OMS dar grande ênfase aos fatores de risco para essas doenças, tais como tabagismo, sedentarismo, consumo excessivo de bebidas alcoólicas e dietas pouco saudáveis, também ressalta a importância do diagnóstico precoce, da forma de tratamento dessas doenças e da minimização do sofrimento dos pacientes crônicos.

14. Disponível em: <https://www.who.int/cancer/en/>.
15. Disponível em: <https://www.who.int/cancer/en/>.

Uma das doenças crônico-degenerativas mais prevalentes é o câncer. Neoplasias de diversos tipos já eram uma preocupação para os países desenvolvidos no final do século e passam a ser também para os países em desenvolvimento na virada para o século XXI. Segundo a OMS,[16] o câncer é a segunda causa de óbitos globalmente, com um total estimado de 9,6 milhões em 2018. Os tipos mais comuns em homens são o de pulmão, próstata, colorretal, estômago e fígado, enquanto em mulheres são os de mama, colorretal, pulmão, cérvix e tireoide.

Apesar de fortemente associados ao adulto, dados recentes (Steliarova-Foucher *et al.*, 2017; Gupta *et al.*, 2015) mostram que o câncer também aparece como uma das causas mais importantes de óbitos em crianças. Aproximadamente 300 mil crianças entre 0 e 19 anos são diagnosticadas com câncer a cada ano, sendo a leucemia, os tumores cerebrais e os linfomas os principais. Nos países de alta renda, aproximadamente 80% desses casos são curados, mas essa porcentagem cai para 20% quando se trata de países de média e baixa renda.

Uma particularidade do tratamento de doenças crônico-degenerativas é que o alvo terapêutico das drogas são estruturas celulares do próprio indivíduo, enquanto o de drogas para doenças infectocontagiosas é, de forma geral,[17] alguma estrutura do invasor, seja ele um vírus, uma bactéria ou um protozoário. Assim, as características genéticas desse indivíduo podem ter um papel relevante na resposta à droga, o que faz com que essas bases genéticas sejam decisivas na escolha do tratamento.

3.2 Aplicações disponíveis no mercado

A despeito do crescimento do mercado de testes genéticos, segundo Phillips *et al.* (2018), não existe um levantamento preciso sobre quantos são os testes disponíveis no mercado, bem como quanto custam. Os autores tentam suprir essa lacuna na literatura utilizando uma base de dados desenvolvida para o mercado norte-americano[18] que faz um levantamento sobre o número de testes, bem como sobre os gastos realizados em testes genéticos nos Estados Unidos. Eles identificaram mais de 75 mil testes disponíveis, providos por diferentes

16. Disponível em: <https://www.who.int/ncds/en/>.
17. Há medicamentos mais recentes, no entanto, que atuam no organismo do próprio indivíduo infectado, gerando uma resposta mais eficiente e duradoura contra o invasor, como para o combate do HIV.
18. A base de dados é desenvolvida por uma empresa de informação em saúde, focada no mercado de testes genéticos, denominada Concert Technologies.

empresas, representando cerca de 10 mil testes diferentes, alguns para um único gene e outros uma combinação de diversos genes. Os autores chamam atenção também para o crescimento desse mercado, que recebe dez novos testes a cada dia. Nem todos os testes mapeados por eles são destinados a orientar algum tipo de tratamento: muitos são para identificação precoce de doenças raras ou da probabilidade de desenvolvimento de câncer, e outros têm ainda diversas aplicações.

O NIH também faz um levantamento do número de testes genéticos disponíveis e em desenvolvimento, por meio de uma plataforma chamada Genetic Testing Entry,[19] na qual laboratórios e provedores de testes se cadastram voluntariamente. Apesar de ter foco no mercado norte-americano (que representa mais da metade dos testes listados), a plataforma também contém informações de outros países. Nela, há uma lista de cerca de 60 mil testes genéticos oferecidos por mais de 500 laboratórios em todo o mundo, orientados a cerca de 12 mil condições de saúde e analisando mais de 4.600 genes diferentes. Entre os testes, apenas uma pequena parte (271) é realizada com fins exclusivamente de pesquisa, sendo a quase totalidade composta por testes com finalidade clínica, a maioria para diagnóstico, especialmente para confirmação de algum tipo de mutação genética.

Apesar de a lista de testes genéticos disponíveis no mercado ser estimada em 75 mil pela Concert Genetics e em 60 mil pelo NIH, o FDA lista apenas 152 testes aprovados para uso no mercado norte-americano, divididos em três grupos: *i)* testes genéticos em humanos; *ii)* testes de diagnóstico complementar (*companion diagnostic device*s); e *iii)* testes genéticos direto-ao-consumidor.

Pela classificação do FDA, os testes classificados na categoria testes genéticos em humanos analisam variações na sequência, estrutura ou expressão do DNA e do RNA a fim de diagnosticar doenças ou condições de saúde. Os chamados *companion diagnostic devices* são testes de diagnóstico complementar, destinados a analisar a eficiência e a segurança de uma droga ou produto biológico correspondente. Além disso, o FDA também considera a existência dos testes oferecidos diretamente ao consumidor, que incluem aplicações forenses; de ancestralidade; *fitness* e nutrição; entre outros. Esses testes, que alguns especialistas chamam de recreativos, são vendidos diretamente

19. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gtr/>.

ao consumidor, sem o envolvimento de profissionais de saúde, e requerem que o consumidor colete saliva ou outro material e envie para a empresa. Friend *et al*. (2018) citam a existência de mais de 250 firmas no mundo que oferecem esse tipo de teste e estimam que esse mercado irá crescer de cerca de US$ 300 milhões em 2014 para mais de US$ 1,2 bilhão em 2020. Nesse grupo, só existem, contudo, quatro testes listados e aprovados pela agência reguladora norte-americana (tabela 1).

Essa disparidade entre os levantamentos de instituições como NIH e Concert Genetics e os números de testes aprovados pelo FDA se deve a dois fatores principais. O primeiro deles tem relação com a forma de contabilização. No NIH, assim como na base da Concert Genetics, o mesmo teste genético, quando oferecido por dois laboratórios diferentes, é contabilizado como dois testes diferentes. Além disso, um mesmo teste pode ser oferecido isoladamente ou em combinação com outros, ou mesmo em um painel genético completo do indivíduo, o que gera um número muito grande de combinações possíveis de produtos. Apenas como exemplo, no relatório da Concert Genetics, um conhecido teste genético para analisar o risco de desenvolvimento de câncer de mama (o BRCA) é oferecido de mais de quatrocentas formas diferentes, levando em conta o número de laboratórios e as diversas combinações do BRCA com outros testes.

O segundo fator está relacionado com a regulação.[20] Nos Estados Unidos, o FDA regula o teste dependendo da forma como ele chega ao mercado e do uso que se fará de seus resultados. Testes comercializados como *kits*[21] devem ter seus produtores aprovados pelo FDA antes de disponibilizados ao público. Os testes mais frequentes, porém, são os desenvolvidos por laboratórios (*laboratory-developed test* – LDT), elaborados e executados por um único laboratório. Eles não vêm sendo objeto de regulação pelo FDA, ou seja, são utilizados na prática médica sem que o FDA avalie sua eficácia. O arcabouço regulatório se desenvolveu dessa forma, porque a testagem genética, até muito pouco tempo atrás,

20. Duas agências federais regulam os testes genéticos nos Estados Unidos: o FDA e o Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS). Os testes são avaliados e regulados segundo três critérios: *i)* validade analítica, que avalia se o teste detecta com consistência e acurácia se uma variante genética está presente ou ausente; *ii)* validade clínica, que avalia o quanto a variante genética analisada está correlacionada com a presença, ausência ou o risco para determinada doença; e *iii)* utilidade clínica, que analisa se o uso do teste leva a melhorias no diagnóstico, tratamento ou prevenção de uma doença. O CMS implementa regulações para controle da validade analítica de testes genéticos, mas não há uma supervisão da validade ou da utilidade clínica da maioria dos testes. Mais informações disponíveis em: <https://ghr.nlm.nih.gov/primer/testing/validtest>.
21. Definido como um grupo de reagentes utilizados para o processamento de amostras genéticas, que são embalados em conjunto e vendidos para vários laboratórios.

não era tão difundida quanto hoje. Essa realidade vem se modificando no período recente, com diferentes técnicas sendo criadas e barateadas, como o sequenciamento de nova geração (*next generation sequencing* – NGS). Há manuais do FDA sendo implementados, relacionados à regulação de testes por NGS, por exemplo, mas eles ainda não se converteram em legislação ou regulação específica.

Os testes oferecidos diretamente ao consumidor, com finalidades relacionadas ao bem-estar geral ou propósitos médicos de baixo risco, não são revisados pelo FDA antes de comercializados. Portanto, a maioria dos testes genéticos hoje disponíveis no mercado norte-americano não é regulada pelo FDA, ou seja, segue para o mercado sem que as especificações designadas pelo produtor sejam verificadas de forma independente.

Para se ter uma ideia do crescimento do número de testes regulados pelo FDA disponíveis, sintetizamos na tabela 1 os testes diagnósticos *in vitro* (em referência ao quadro 1, trata-se de testes baseados em informações "ômicas") e as terapias celulares e gênicas. Nota-se que esses testes já existiam antes de 2014, mas vêm aumentando em número de forma relevante desde então. O número de terapias celulares e gênicas disponíveis no mercado norte-americano ainda é muito pequeno: dezessete ao todo, sendo que, nos últimos anos, têm sido aprovadas cerca de duas novas terapias por ano.

TABELA 1
Evolução no número de testes genéticos e terapias celulares e gênicas autorizados pelo FDA (1996-2019)

	1996-2014	2015	2016	2017	2018	2019 (até 19 de julho)	**Total**
Testes genéticos humanos (baseados em ácidos nucleicos)[1]	70	3	10	10	11	6	**110**
Companion diagnostic tests[1]	14	2	4	6	7	5	**38**
Testes genéticos direto-ao-consumidor[2]	0	1	0	1	2	0	**4**
Terapias celulares e gênicas	8	1	2	2	2	2	**17**

Elaboração das autoras.
Notas: [1] Quando os testes apresentavam mais de um protocolo de submissão, foi utilizado sempre o mais antigo (três números de protocolo não retornaram registros).
[2] Nem todo teste precisa ser avaliado pelo FDA. A avaliação depende da classificação de risco feita pela agência.

No que diz respeito às doenças-alvo, o maior número de testes genéticos classificados como de precisão é direcionado ao diagnóstico e direcionamento do tratamento do câncer. De acordo com o relatório da Concert Genetics (2018), os marcadores hereditários de câncer e os de tratamento oncológico respondem a cerca de 50% do valor gasto com testes genéticos nos Estados Unidos. Segundo Wu *et al.* (2017), 80% dos testes genéticos para

os quais se tem evidências suficientes sobre a utilidade clínica são destinados a orientar a escolha terapêutica para diversos tipos de câncer.

Da mesma forma, entre os 110 testes genéticos humanos registrados no FDA, mais da metade é direcionada à detecção de variações genéticas de diferentes tipos de câncer. Também é voltada para o câncer a maioria dos 38 testes de diagnóstico complementar aprovados pela agência até o momento. Apesar de o câncer ser predominante, entre os testes aprovados também existem aqueles direcionados ao diagnóstico e tratamento da depressão, de doenças autoimunes, hematológicas, neurológicas, hepáticas e imunodeficiências, além de testes para avaliação do risco de rejeição de órgãos transplantados e de resposta a medicamentos.

As terapias celulares e gênicas, classificadas aqui como medicina de precisão 2.0, por sua vez, ainda estão num estágio menos avançado de desenvolvimento, além de ainda ser muito caras. No diretório Approved Cellular and Gene Therapy Products do FDA,[22] por exemplo, há dezessete terapias celulares e gênicas disponíveis, sendo as mais recentes para o tratamento de melanoma (2015), leucemia linfoblástica aguda (2017), câncer de próstata (2010), linfoma (2017) e distrofia de retina (2017). Observa-se na tabela 1 um aumento mais discreto no número de terapias celulares e gênicas quando comparado ao número de testes. No entanto, a complexidade dessas terapias aumentou enormemente nos últimos anos, pois passou-se do uso de células isoladas de cordão umbilical para terapias gênicas muito laboriosas, que envolvem modificações celulares por meio de manipulação gênica *in vitro* ou uso de vetores virais para modificação gênica *in vivo*.

A primeira terapia gênica autorizada para uso em paciente no mundo foi a Gendicina, um tratamento para câncer de cabeça e pescoço, aprovado na China em 2003. Em 2012, a European Medicines Agency (EMA) autorizou o uso do Glybera, utilizado em portadores de deficiência de uma lipoproteína que são acometidos por crises de pancreatite de repetição (Bender, 2016).

As ferramentas de edição gênica são promissoras, por exemplo, no tratamento de HIV/AIDS, ou seja, também se aplicam a doenças infecciosas. Os tratamentos existentes

22. Disponível em: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/approved-cellular-and-gene-therapy-products>. Acesso em: maio 2019.

até o momento se baseiam em medicamentos de uso diário que suprimem a replicação viral, tornando a carga viral praticamente indetectável, mas que não eliminam o vírus do organismo, de forma que a supressão da medicação faz com que ele seja detectável novamente, poucas semanas depois. Uma colaboração entre duas universidades norte-americanas (Dash *et al.*, 2019) usou a técnica de Crispr-Cas9[23] aliada à terapia antiviral e teve sucesso em remover experimentalmente a sequência viral integrada no DNA de células infectadas de camundongos vivos, sem aparentemente ter afetado outros sítios de DNA, que não eram o alvo da manipulação. O mundo encara o uso de Crispr ainda como experimental, mas não se pode deixar de citar o caso do cientista chinês que chocou o mundo ao anunciar, em novembro de 2018, que utilizou essa técnica para editar os genes de células embrionárias para gerar seres humanos (duas meninas gêmeas) imunes ao HIV,[24] que nasceram, segundo ele, aparentemente sem problemas.

Outro tipo de terapia celular que tem crescido na esteira do desenvolvimento das novas tecnologias genômicas é a imunoterapia, uma terapia biológica para o câncer que melhora o desempenho do sistema imunológico do próprio paciente. Artigo recente do *Annals of Oncology* aponta que foram identificados, até setembro de 2017, mais de 2 mil possíveis novas imunoterapias para câncer, das quais 940 já estão em fase de desenvolvimento clínico. Elas podem ser agrupadas conforme os mecanismos de ação, modulam 271 diferentes alvos celulares (havendo, no entanto, foco em alguns alvos específicos, provocando duplicação de esforços) e pertencem a 462 firmas ou instituições acadêmicas. Há, ainda, 1.064 potenciais tratamentos que se encontram em estágio pré-clínico (Tang, Shalabi e Hubbard-Lucey, 2018).

3.3 Impactos econômicos da medicina de precisão

A melhoria da qualidade de vida das pessoas e o envelhecimento populacional, associados com a mudança no perfil epidemiológico da população, têm ocasionado um crescimento contínuo dos gastos em saúde no mundo. Os altos custos dos novos medicamentos e de tecnologias mais avançadas para o tratamento de diversas doenças também têm pressionado esses gastos para cima. Alguns autores argumentam que as

23. Uma técnica de edição gênica mais simples e menos cara dos que as descritas e utilizadas anteriormente.
24. Disponível em: <https://www.nytimes.com/2018/11/26/health/gene-editing-babies-china.html?module=inline>.

novas tecnologias seriam responsáveis por algo entre metade e dois terços do crescimento nos custos dos sistemas de saúde nas últimas décadas (Goyen e Debatin, 2009).

Segundo dados do Banco Mundial,[25] o gasto mundial com saúde como proporção do PIB cresceu de cerca de 8,5% em 2000 para mais de 10% em 2016. A Organização para a Cooperação e o Desenvolvimento Econômico (OCDE) estima que o gasto público com saúde (que representa 75% do total) nos países europeus deva saltar dos atuais 6% do PIB para mais de 14% em 2030 (OECD, 2015). A situação decorrente do crescimento das despesas com saúde em ritmo maior do que o crescimento da renda é tão grave que a organização fala em crise e argumenta que essa tendência seria insustentável para os sistemas de saúde.

Entre as principais causas dos aumentos nos gastos com saúde estão as doenças crônico-degenerativas, que representam um alto custo tanto para os sistemas públicos quanto privados de saúde. As neoplasias, por exemplo, são a principal causa de morte nos países ricos e a segunda principal nos países de menor nível de desenvolvimento, atrás apenas das doenças cardiovasculares. Segundo estimativas do Centers for Disease Control and Prevention (CDC),[26] as neoplasias serão responsáveis por um gasto estimado de US$ 174 bilhões nos Estados Unidos, em 2020, cerca de 5% do gasto total com saúde no país, que somou cerca de US$ 3,5 trilhões em 2018, um gasto de US$ 10.586,08 *per capita*, segundo a OCDE.[27] Nesse país, segundo dados obtidos de autorizações concedidas pelas seguradoras para tratamento do câncer de mama, por exemplo, o custo por paciente pode passar de US$ 180 mil, dependendo do estágio da doença (Blumen, Fitch e Polkus, 2016). Nesse sentido, o desenvolvimento de tratamentos mais eficazes para esse tipo de doença, principal alvo da medicina de precisão, pode contribuir para amenizar (ou até mesmo reduzir) a tendência de crescimento nos custos de saúde.

3.3.1 Maior efetividade, menores efeitos adversos e... custos mais altos

Nesse sentido, a promessa da medicina de precisão de entregar o tratamento correto para a pessoa certa no momento certo poderia, além de melhorar a qualidade do tratamento para o paciente, reduzir desperdícios derivados da aplicação de tratamentos ineficazes

25. Disponível em: <https://data.worldbank.org/indicator/SH.XPD.CHEX.GD.ZS>.
26. Disponível em: <https://www.cdc.gov/chronicdisease/about/costs/index.htm>.
27. Disponível em: <https://data.oecd.org/healthres/health-spending.htm>.

ou com atraso. Estudo recente (Ernst & Young, 2016) aponta que os altos valores das terapias para várias doenças, especialmente as crônico-degenerativas, exercem uma pressão para que o diagnóstico seja preciso e que se identifiquem previamente os indivíduos que, de fato, responderão ao tratamento. Com a medicina de precisão, seria possível utilizar dados genéticos para indicar previamente a capacidade de resposta do indivíduo e, assim, triar quais grupos de pacientes seriam mais beneficiados por quais tipos de terapias. Isso tornaria o tratamento mais eficaz para o paciente, além de reduzir custos e eventuais desperdícios.

Os dados do Projeto Genoma Humano apontavam que a farmacogenômica seria responsável por uma redução dos 100 mil óbitos e 2 milhões de hospitalizações nos Estados Unidos decorrentes de efeitos adversos de medicamentos (Cook, Hunter e Vernon, 2009). Efeitos adversos podem ser considerados a principal causa de morbidade iatrogênica e estima-se que seu custo anual chegue a £ 1 bilhão no Reino Unido e a US$ 4 bilhões nos Estados Unidos (Pirmohamed *et al.*, 2004; Lazarou *et al.*, 1998 *apud* Plumpton *et al.*, 2016). A triagem para potenciais efeitos adversos é feita com base em evidências clínicas, como idade, uso de outros medicamentos e função renal, mas estima-se que de 10% a 20% desses efeitos esteja correlacionado com fatores genéticos. Estas variações genéticas podem estar correlacionadas com a suscetibilidade de o indivíduo desenvolver uma resposta adversa (cuja testagem prévia poderia indicar um tratamento alternativo) ou com a dosagem ideal de medicamento a ser ministrada.

Plumpton *et al.* (2016) realizaram uma revisão sistemática de estudos entre 1999 e 2015 que medissem o impacto econômico de triagem farmacogenômica. A maioria dos estudos indicou que a testagem gerou um impacto positivo no prognóstico do paciente, embora com custos também maiores. Apesar disso, os estudos indicaram que a implementação de vários desses testes foi custo-efetiva, ou seja, o aumento de custos foi mais do que compensado pelos efeitos positivos na expectativa e na qualidade de vida dos pacientes.

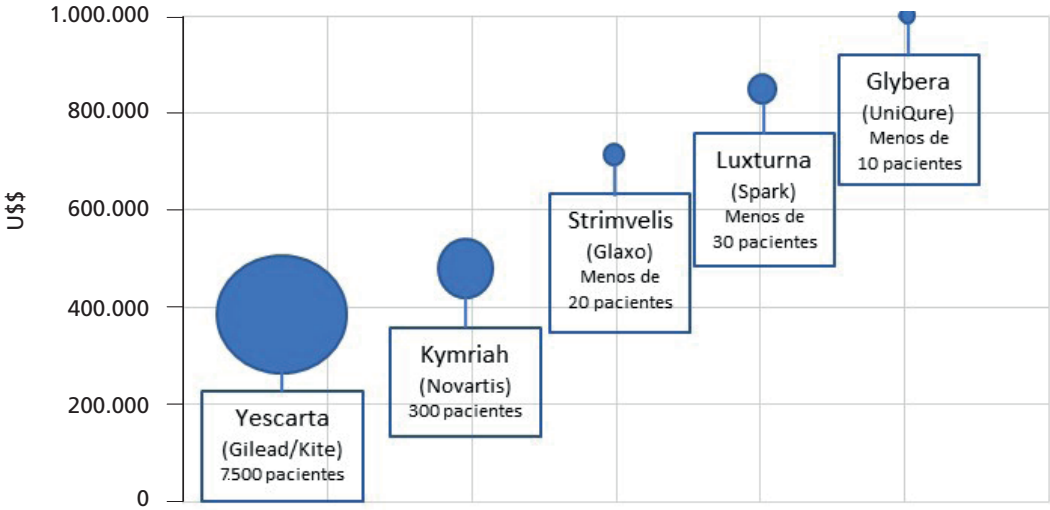
Contudo, é certo que o custo dos exames genéticos e, principalmente, das terapias celulares e gênicas ainda é alto. Um relatório da Escola Politécnica de Lausanne (IRGC, 2018) menciona que alguns tratamentos de medicina de precisão podem custar entre US$ 80 mil e US$ 100 mil para uma sobrevida de apenas dois meses. Para Gavan, Thompson e Payne (2018), entretanto, considerar apenas o custo dos novos tratamentos, isoladamente, não é suficiente. Segundo

os autores, "a medicina de precisão tem o potencial de aprimorar resultados de saúde na população e seu custo-efetividade relativo. Considerar apenas os custos não é suficiente para a tomada de decisão de alocação de recursos. Os benefícios decorrentes da mudança da alocação de recursos precisam também ser quantificados" (Gavan, Thompson e Payne, 2018, tradução nossa).

Nesse aspecto, também é importante salientar que esses custos são altos justamente porque a tecnologia ainda está num estágio inicial de desenvolvimento. Com a disseminação do uso, é provável que se perceba, também, uma queda nos preços. Um estudo do MIT[28] focou em terapias gênicas autorizadas nos Estados Unidos e/ou na Europa para buscar correlacionar o tamanho da população de pacientes elegíveis para determinado tratamento com seu custo. Como se observa no gráfico 1, o número de pacientes elegíveis para esse tipo de terapias por ano vai de menos de 10 para o Glybera até 7.500 para o Yescarta, e o aumento do número de pacientes faz o preço se tornar mais baixo. É importante ter em mente que não se trata de medicamentos produzidos em larga escala, como os que são produzidos por rota de síntese química, já que requerem processos biotecnológicos complexos e não podem ser estocados por longos períodos. O Glybera, por exemplo, contém vírus modificados para transportar o gene da lipoproteína lipase para o interior das células do organismo. É utilizado para tratamento de uma doença rara, cuja incidência na população é de 1 para cada 1 milhão de indivíduos, na qual as células do organismo não produzem essa enzima (lipoproteína lipase). Já o Yescarta se destina a tratar uma forma agressiva de um subtipo específico de linfoma, cuja incidência em países ocidentais é de 4-7:100.000 indivíduos. Envolve também manipulação genética, utilizando a técnica de CAR T. O custo varia de US$ 373 mil para o Yescarta a US$ 1 milhão para o Glybera.

28. Disponível em: <https://www.technologyreview.com/s/609197/tracking-the-cost-of-gene-therapy/>.

GRÁFICO 1
Custo de diferentes terapias gênicas e seus respectivos números de pacientes elegíveis para tratamento por ano
(Em US$ mil)



Fonte: Mullin (2017).
Elaboração das autoras.
Obs.: Os quantitativos de pacientes elegíveis para uso do Kymriah e do Yescarta foram fornecidos, respectivamente, por Novartis e Gilead. Para os demais, os números foram estimados com base na incidência das respectivas doenças.

3.4 Análise de custo-efetividade e impactos nos sistemas de saúde

A disponibilização de uma determinada tecnologia, seja pelos sistemas unificados de saúde, seja pela cobertura por sistemas privados, é uma decisão baseada em evidências imperfeitas e limitadas, sobretudo quando se trata de tecnologias médicas novas. Em muitos países, essas decisões são tomadas com base em avaliações que resumem as evidências científicas, de um ponto de vista multidisciplinar. Idealmente, essa avaliação de tecnologia é capaz de determinar sua efetividade e o impacto de seu custo para o sistema de saúde.

A análise de custo-efetividade é uma metodologia frequentemente utilizada para avaliar a possibilidade de inserção de novos tratamentos de saúde. Nela, compara-se não apenas o custo global do novo tratamento, mas também a sua eficácia em relação aos tratamentos existentes, medida em termos de anos de vida com qualidade (*quality-adjusted*

life year – QALY).[29] Assim, se uma nova terapia custar, por exemplo, o dobro da terapia alternativa já existente, mas propiciar um ganho esperado de tempo de vida três vezes maior, ela é considerada mais eficiente do que a anterior. Uma recente revisão sistemática da literatura mostra que 71% dos estudos de avaliação de impactos econômicos utilizam QALY como medida do efeito de interesse (Wright, Newman e Payne, 2019).

Geralmente, os países definem limiares de custo-efetividade. Uma intervenção é considerada custo-efetiva se o custo/QALY estiver abaixo de determinado valor (limiar). No Reino Unido, por exemplo, que tem um sistema público de saúde, esse limiar se situa entre £ 20 mil e £ 30 mil por QALY para que o National Institute for Health and Care Excellence (NICE) recomende o uso de uma determinada tecnologia. Nos Estados Unidos, o limiar de US$ 50 mil a US$ 100 mil por QALY é frequentemente mencionado na literatura médica, mas é criticado por não ter embasamento científico claro (Shiroiwa *et al.*, 2010).

Um exemplo da análise de custo-benefício de um medicamento foi feito em um relatório do Institute for Clinical and Economic Review (ICER) (Rosemberg, 2018). Uma terapia celular já aprovada pelo FDA para o tratamento de leucemia linfoblástica aguda, o tisagenlecleucel (Kymriah, veja gráfico 1), tem um custo total por paciente de mais de US$ 660 mil e gera um ganho médio de mais de nove anos de vida com qualidade. O tratamento convencional (quimioterápico), por sua vez, custa US$ 337 mil e gera um ganho de pouco mais de dois anos de vida com qualidade, segundo o relatório do ICER. Ou seja, embora o custo da terapia celular seja o dobro da terapia convencional, o custo-efetividade é menor, pois cada ano a mais de vida com qualidade custa menos do que no tratamento convencional.

Esse tipo de análise também tem algumas limitações, especialmente no caso da medicina de precisão. A primeira delas diz respeito à avaliação dos testes moleculares para diagnósticos. Aqueles que são vinculados a um determinado tratamento podem ser avaliados em termos do seu resultado em anos de vida adicionais. Os testes isolados, contudo, apesar de relevantes para a acurácia do diagnóstico, não têm como ser avaliados no contexto do tratamento do paciente. Outra limitação é que essa análise é relativa aos tratamentos existentes e tende a favorecer inovações incrementais em vez de

29. O QALY é uma medida genérica do custo da doença, que leva em conta tanto a qualidade quanto a quantidade de vida vivida. É usado para avaliar a relação custo-benefício das intervenções médicas. Um QALY equivale a um ano em perfeita saúde.

rupturas tecnológicas, que provavelmente vão apresentar custos ainda maiores. Por fim, a metodologia utiliza o estado atual da tecnologia e não leva em consideração o fato de que os custos de algumas novas tecnologias podem cair a partir do momento em que sua utilização se torne mais disseminada (IRGC, 2018).

Uma alternativa para a introdução de novas tecnologias, usada em vários países, entre eles – e principalmente – os Estados Unidos, é o acesso com desenvolvimento de tecnologia ou cobertura com desenvolvimento de tecnologia,[30] que permite a adoção de uma tecnologia médica (medicamento, dispositivo médico, procedimento médico ou diagnóstico) por um período limitado de tempo e com requerimento explícito da necessidade de geração de mais evidências que a justifiquem. Para os testes genéticos, há autores que defendem essa prática como alternativa, já havendo evidências prévias de seu uso (Mohr e Tunis, 2010).

Em síntese, por um lado, um diagnóstico mais preciso e um tratamento mais adequado ao perfil genético e aos hábitos de vida de um indivíduo podem resultar em maior efetividade e menor desperdício. Por outro lado, tanto os testes moleculares quanto as terapias celulares e gênicas ainda costumam ser bem mais caros do que os tratamentos convencionais. Ainda não é claro na literatura especializada até que ponto esses dois efeitos se compensariam ou os efeitos de maior efetividade e menor desperdício preponderariam sobre o aumento nos custos para os sistemas de saúde. Tanto a produção científica sobre medicina de precisão quanto aquela mais abrangente sobre novas tecnologias na saúde ainda são muito pouco precisas em relação aos impactos econômicos dos novos tratamentos nos sistemas de saúde.

Algumas das tecnologias incorporadas ao conceito de medicina de precisão, contudo, possuem custos menores e alto potencial de impacto, e também podem ser utilizadas em um grande número de situações. A crescente utilização de *big data*, IA e dispositivos de monitoramento da saúde das pessoas pode contribuir para diagnósticos mais precisos sem a pressão que testes genéticos e terapias gênicas e moleculares impõem sobre os custos. Essas tecnologias têm sido vistas, também, como uma maneira efetiva

30. Frequentemente chamados de *access with evidence development* ou *coverage with evidence development* nos Estados Unidos, recebem outras denominações em outros países: *interim funding* (Austrália), *conditionally funded field evaluation* (Canadá), *conditional reimbursement* (Holanda), *still in research* (França) e *monitored use* (Espanha).

de prevenção de ocorrências agudas e, portanto, como um mecanismo para reduzir os custos da atenção à saúde[31] e do desenvolvimento de novas drogas.

3.5 Redução nos custos de pesquisa e desenvolvimento (P&D)

A utilização mais ampla de dados de registros eletrônicos de saúde, como prontuários ou repositórios de imagem, pode contribuir para aumentar a eficiência da própria pesquisa em saúde e para análises e pesquisas sobre doenças e efeitos de tratamentos, acelerando o desenvolvimento de novas drogas e terapias. Esses dados podem prover evidências, por exemplo, sobre como um grupo de pacientes reage a uma determinada intervenção, ao longo de vários anos. Com base nesses dados retrospectivos, é possível verificar tendências, sucessos e fracassos que indiquem o melhor tratamento. Isso economizaria tempo e recursos geralmente utilizados em ensaios clínicos, que constituem a abordagem tradicional de P&D em saúde e demoram vários anos para alcançar resultados.

Outro fator que pode ajudar a reduzir os custos do desenvolvimento de novas drogas são os chamados testes clínicos "virtuais". Neles, os participantes recrutados para o teste seriam monitorados remotamente, usando ferramentas e instrumentos de diagnóstico em suas próprias casas (Jadvah, 2016). Isso reduziria os custos em examinar presencialmente os pacientes, e também a probabilidade de desistência ao longo do ensaio, o que é um fator importante no custo dos testes clínicos. Além disso, ensaios clínicos virtuais abrangem a utilização de dados de pacientes para realizar modelagens computadorizadas que podem, eventualmente, reduzir o número de pacientes necessários em determinados testes clínicos (Lehrach, 2015).

Especificamente no caso do câncer, o desenvolvimento de novas drogas pode levar em conta as bases genéticas do tumor e acelerar a descoberta e aprovação de novas terapias (Garralda *et al.*, 2019). De acordo com os autores, uma possível fonte de redução de custos no desenvolvimento de novas drogas também passa pela identificação precoce de grupos que responderiam com sucesso à intervenção, eliminando outros grupos e determinando com mais rapidez a dosagem a ser utilizada pelo novo medicamento. Nesse sentido, Cook, Hunter e Vernon (2009) citam o exemplo do estudo para validação do uso de trastuzumabe,[32] em

31. Uma parte dessa discussão está em De Negri (2018).
32. Anticorpo monoclonal utilizado para o câncer de mama.

que a utilização de um teste diagnóstico para pré-selecionar a amostra levou a um estudo com apenas 470 pacientes, em vez dos 2.200 que seriam necessários sem essa triagem. Além disso, enquanto estudos clínicos levam em torno de dez anos para ser validados, esse levou 1,6 ano e estima-se que seus custos foram reduzidos em US$ 35 milhões (Lehrach, 2015).

A redução de custo pode ocorrer também em ensaios clínicos randomizados para prevenção de doenças, se indivíduos com alto risco de desenvolvê-la forem sobrerrepresentados no estudo. Hu *et al.* (2013) encontraram evidências de que testes genéticos podem reduzir significativamente o custo e a duração desse tipo de ensaio ao focalizar grupos de pacientes mais propensos ao desenvolvimento das doenças. Segundo esses autores, a triagem dos indivíduos poderia levar a uma redução de custos de até 41% nos ensaios clínicos para a prevenção do diabetes tipo 2, de 58% naqueles voltados ao infarto agudo do miocárdio e de até 82% para estudos sobre diabetes tipo 1.

3.6 Outros impactos

A medicina de precisão também pode ter outras implicações econômicas além dos seus ainda não totalmente conhecidos impactos nos custos médicos, e um deles está relacionado à concorrência no setor farmacêutico. Ao identificar geneticamente subconjuntos populacionais mais suscetíveis a uma determinada condição de saúde ou com maior nível de resposta a determinado tratamento, a medicina de precisão acaba por criar nichos de mercado menores, atendidos por apenas uma ou poucas empresas com maior poder de mercado. Esses nichos acabariam, assim, enfrentando preços maiores de medicamentos e tratamentos (Berndt e Trusheim, 2017).

Outro impacto diz respeito ao acesso das pessoas aos tratamentos disponíveis. Até que ponto a medicina de precisão pode oferecer tratamentos mais eficientes apenas à parcela da população que pode pagar por eles, deixando à margem dos avanços tecnológicos todo o restante da população com menor poder aquisitivo? Essa é uma questão ainda em aberto, assim como a forma pela qual os sistemas públicos de saúde poderiam (e se poderiam) garantir esse acesso a todos.

4 DESAFIOS PARA O DESENVOLVIMENTO DA MEDICINA DE PRECISÃO

O aproveitamento de todos os potenciais benefícios da medicina de precisão pela sociedade depende de vários fatores. Segundo o Fórum Econômico Mundial,[33] sua implementação no atendimento de saúde ainda apresenta grandes desafios, tais como: *i)* produção de evidências suficientes sobre a sua eficácia; *ii)* enfrentar a questão do compartilhamento de dados e da infraestrutura necessária; *iii)* repensar o sistema regulatório; *iv)* utilizar as informações genômicas provenientes da pesquisa na atenção à saúde; e *v)* criar modelos adequados de pagamento e compartilhamento de riscos.

Esses desafios são complexos e, para lidar com eles, formuladores de políticas deveriam atuar em proximidade com os *stakeholders* e com a sociedade em geral, a fim de garantir que os benefícios da medicina de precisão sejam mais amplamente utilizados pela sociedade. Discutimos a seguir alguns dos desafios mais prementes nesse momento.

4.1 Pesquisa e produção de evidências

Um dos principais desafios para a medicina de precisão é justamente a produção de conhecimento sobre o papel do DNA no desenvolvimento de determinadas doenças e, principalmente, a aplicação desse conhecimento no desenvolvimento de novos testes e medicamentos. Segundo Roberts *et al*. (2017, tradução nossa), "apesar de a descoberta genômica prover potenciais benefícios de saúde para a população, o conhecimento atual sobre sua implementação para tornar essa promessa uma realidade ainda é limitado. Lapsos existentes na literatura demonstram uma necessidade de aplicar princípios científicos à medicina genômica de forma a entregar a promessa da medicina de precisão".

Ginsburg e Phillips (2018, tradução nossa) alertam sobre a escassez de pesquisa em relação à implementação da medicina de precisão no cuidado médico. Nas palavras dos autores, "há uma quantidade limitada de evidência de alta qualidade sobre o efeito do uso de testes genômicos nos desdobramentos da saúde, e ainda há muitas falhas nas evidências, que pesquisas de efetividade precisam abordar". Depois de constatarem a escassez de

33. Disponível em: <https://www.weforum.org/projects/precision-medicine>.

evidências sobre os impactos da medicina de precisão, os autores também sugerem que é preciso desenvolver uma agenda de políticas públicas para alavancar esse tipo de estudo.

A inexistência de evidências suficientes poderia estar correlacionada com o pouco tempo que essas tecnologias estão disponíveis e com a complexidade dos estudos sobre elas. Os testes genéticos evoluíram daqueles que miravam em um único gene para os que analisam múltiplos deles. Estes últimos podem focar nos exomas (regiões codificantes do DNA) ou no genoma todo (incluindo regiões codificantes e não codificantes), além da possibilidade de usar diferentes técnicas (Phillips *et al.*, 2018). Os resultados desses testes devem, então, ser correlacionados com a condição de saúde e a reação de cada paciente ao tratamento, sem deixar de levar em conta diversas outras informações sobre seus hábitos de vida e história médica pregressa. Dessa forma, a despeito do crescimento da produção científica sobre medicina de precisão,[34] as evidências geradas por esses estudos ainda precisam ser mais bem compreendidas e consolidadas, de modo a informar melhor as decisões clínicas, assim como as políticas públicas.

A percepção de que, a despeito do crescimento da pesquisa em medicina de precisão, ainda existem poucas evidências sobre seus resultados clínicos é reforçada por Roberts *et al.* (2017). Esses autores dividem a pesquisa genômica, uma das bases da medicina de precisão, em quatro fases, excetuando-se a fase zero, de descoberta, na qual os pesquisadores conseguem descobrir as bases genéticas de alguma doença. Na fase um, ocorreria a caracterização e o desenvolvimento de aplicações para a saúde, com base nas descobertas da fase zero. As pesquisas da fase dois se concentrariam na construção de evidências clínicas sobre a utilidade da aplicação, como testes ou intervenções terapêuticas. A fase três envolveria a busca de como passar da descoberta à prática, e a quatro, por sua vez, envolveria o escalonamento e a quantificação dos benefícios para melhoria da saúde da população. As pesquisas nas fases dois e quatro seriam, portanto, aquelas relacionadas com a produção de evidências clínicas e com a mensuração dos impactos dos testes e terapias genéticas na saúde da população. Os autores se baseiam em uma revisão sistemática da literatura para concluir que, até 2014, a maior parte da pesquisa genômica se encontrava nas fases zero e um, sendo que menos de 2% das pesquisas estariam focadas nas fases dois e quatro.

34. Uma busca no *site* PubMed por "breast cancer precision medicine", por exemplo, entre 2010 e 2019, traz 1.676 resultados, indicando que há um grande número de publicações sobre o assunto.

Phillips *et al*. (2018) realizaram uma meta-análise sobre pesquisas de eficácia comparativa (*comparative effectiveness research*) em medicina genômica, nas quais se busca, com base em comparações com alternativas existentes, ampliar as evidências para a tomada de decisão sobre prevenção, diagnóstico ou tratamento. Os autores analisaram 21 revisões da literatura (publicadas até dezembro de 2015), que incluíam testes focados em diferentes grupos de condições clínicas: diagnóstico, prognóstico e tratamento de câncer (maioria das revisões); condições crônicas e neurológicas; testes farmacogenéticos (metabolismo de medicamentos); triagem pré-natal; triagem populacional para avaliação de riscos; sequenciamento genômico; e triagem para doenças raras. Suas conclusões são de que havia deficiências metodológicas em vários estudos e pouca evidência sobre o impacto dos testes genômicos na evolução clínica dos pacientes.

4.2 Disponibilização e compartilhamento de dados

O desenvolvimento da medicina de precisão baseia-se no acesso em larga escala a dados detalhados e integrados de pessoas (Ginsburg e Phillips, 2018). Para isso, é necessário haver tanto a produção de dados médicos, genéticos ou não, em formatos eletrônicos (tais como o prontuário eletrônico) quanto o aprimoramento da interoperabilidade dessas informações e o melhoramento dos sistemas de informação para que sejam usados nos cuidados à saúde. O tratamento e acesso (para fins de pesquisa) aos registros eletrônicos de saúde são fundamentais, mas também deve-se levar em conta a preservação da privacidade do paciente. Assim, criar mecanismos que preservem essa privacidade sem, contudo, eliminar a possibilidade de utilizar essas informações para aprimorar o sistema de saúde e a geração de evidências é um desafio importantíssimo para a medicina de precisão.

Nesse sentido, vários países estão implementando legislações que visam proteger essa privacidade e que podem ter impacto sobre as possibilidades de utilização de dados individuais de saúde, mesmo em atividades de pesquisa. A União Europeia, por exemplo, promulgou, em 2018, uma lei geral sobre a proteção de dados (General Data Protection Regulation – GDPR), que regulamenta a privacidade e proteção de dados pessoais de todos os indivíduos do bloco. O GDPR produz efeitos em todo o mundo, já que se aplica a empresas que têm algum tipo de acesso, direto ou indireto, às informações de cidadãos residentes na União Europeia. O mesmo se aplica para empresas transnacionais que têm sede no continente europeu.

O Brasil aprovou, em 2018, uma lei similar, a Lei Geral de Proteção de Dados (LGPD), que regulamenta o uso, a proteção e a transferência de dados pessoais e que entrará em vigor em agosto de 2020. Nessa lei, assim como na europeia, é necessário o consentimento explícito do indivíduo para a coleta e o uso dos dados, tanto por instituições públicas quanto pela iniciativa privada, com algumas exceções, entre as quais pesquisa e utilização para fins públicos. Essas exceções, contudo, ainda não parecem ter ficado muito claras entre os especialistas no tema. A proteção dos dados tem grande relevância na discussão da medicina de precisão, já que um grande volume de dados constitui seu arcabouço.

Além disso, também são necessários o estabelecimento de padrões e o investimento em tecnologias que viabilizem a interoperabilidade, e o compartilhamento e a utilização de dados de saúde, especialmente os genéticos, em grande volume. Também é necessária uma reflexão sobre os impactos individuais dos achados genéticos. Os testes revelam marcadores que podem estar relacionados com o desenvolvimento futuro de doenças no próprio indivíduo ou em seus descendentes. Assim, há que se prever o aconselhamento genético para os indivíduos mapeados em grandes estudos populacionais.

4.3 Desafios econômicos e regulatórios

Existe uma série de desafios econômicos para que a medicina de precisão se desenvolva plenamente. Um deles está relacionado ao mercado de seguros e planos de saúde, afetado por problemas como a seleção adversa, que pode se agravar com a medicina de precisão. A seleção adversa acontece quando as pessoas que são mais propensas a ter algum problema de saúde (as menos lucrativas para as seguradoras e planos de saúde) também são aquelas que mais procuram as seguradoras. Pessoas com menor predisposição para ficar doentes, por sua vez, tenderiam a procurar menos esses serviços, o que na prática acabaria por aumentar o risco das seguradoras e o prêmio do seguro. No mercado de saúde, a literatura mostra que, em alguns países, as seguradoras tendem a exigir coparticipações maiores nos serviços prestados, a fim de evitar a inscrição de pacientes doentes (Geruso, Layton e Prinz, 2017). Esse tipo de atuação tem impactos sociais importantes, já que acabam deixando descobertos justamente os pacientes que mais necessitariam desses atendimentos.

A possibilidade de uma pessoa identificar com antecedência, a partir de exames genéticos, sua propensão a desenvolver determinados tipos de doenças agravaria o

problema da seleção adversa. Além disso, identificar subpopulações mais propensas a determinadas doenças poderia fazer com que os planos de saúde passassem a cobrar mais desse grupo populacional ou a prover níveis menores de cobertura. Entretanto, a identificação prévia da predisposição para determinados tipos de doença pode favorecer intervenções preventivas ou mesmo curativas, com custos menores do que aquelas realizadas quando o paciente se encontra numa fase mais avançada da doença. Nos casos de países em que a atenção à saúde é mista ou unicamente privada, a regulação precisa ser ainda mais eficiente para que os testes genéticos não repercutam negativamente na elegibilidade ou nos custos do plano de saúde.

Dados os altos custos de vários testes genéticos e terapias gênicas, outra questão relevante tanto para as seguradoras e planos privados de saúde como para o sistema público diz respeito à cobertura oferecida para a realização desses testes e terapias. Atualmente, existe uma gama imensa de testes genéticos no mercado. Alguns são destinados a auxiliar na melhor escolha do tratamento, como é o caso de vários testes para câncer. Existe também uma variedade de testes desenvolvidos por laboratórios que não demandam aprovação de agências reguladoras como o FDA ou a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Quais desses testes devem ser cobertos pelos planos de saúde e seguradoras ou oferecidos pelos sistemas públicos é uma questão em constante mudança, dada a rápida evolução dessas tecnologias. Nesse sentido, a regulação precisa ser ágil para analisar a eficácia desses testes e tratamentos rotineiramente, a fim de melhor informar a política do setor e as regras de cobertura e reembolso.[35]

Ainda que determinadas tecnologias sejam aprovadas pelas agências regulatórias e que se decida pela inserção no sistema de saúde, há questões que podem limitar sua plena implementação e disponibilização para toda a população. O impacto financeiro no sistema de saúde é um limitante importante, dado o alto custo dos testes (Wright *et al.*, 2019). Por essa razão, aprimorar os estudos de análise de custo-benefício das novas terapias ou mesmo encontrar alternativas a esses estudos é uma condição fundamental.

Outro desafio está relacionado com o fato de que a tecnologia de sequenciamento de nova geração permite que bilhões de fragmentos de genes individuais, ou mesmo um

35. Uma síntese de algumas questões sendo discutidas pela política regulatória norte-americana em relação à cobertura pode ser encontrada em Phillips *et al*. (2018).

genoma inteiro, sejam analisados de uma só vez. Assim, a tendência é que os testes genômicos englobem painéis de genes, o que exige adaptação das agências reguladoras. O FDA, por exemplo, estabeleceu diretrizes importantes a esse respeito. Uma primeira dispõe sobre o uso de bancos de dados de variações genéticas para avaliar a validade clínica de diagnósticos com dados genômicos.[36] Ela permite que o pesquisador use dados de bancos públicos acreditados pelo FDA para checar a validade de seus testes. Uma segunda dispõe sobre o desenho, o desenvolvimento e a validação de testes de diagnóstico baseados em sequenciamento de nova geração.[37] Nela, além das recomendações, há um incentivo ao desenvolvimento de padrões desse tipo de sequenciamento que possam ser usados como métricas.

Por fim, há ainda outro grande desafio para as agências regulatórias, que diz respeito aos ensaios clínicos: lidar com testes que envolvem uma população menor e ensaios clínicos mais curtos. O Glybera, uma das terapias gênicas já aprovadas nos Estados Unidos, por exemplo, foi estudado em 27 indivíduos com deficiência da enzima, enquanto o Yescarta usou 119 pacientes. Números bastante menores do que os ensaios clínicos clássicos, que utilizam de 5 mil a 10 mil indivíduos na fase final de desenvolvimento, geralmente em estudos multicêntricos.

4.4 Políticas e iniciativas de vários países para fazer frente a esses desafios

Dados de sequenciamento genético de um grande número de indivíduos podem ser muito úteis para desenhar políticas públicas de saúde. Saber, a partir de exames genéticos, se parte da população tem maior risco de desenvolver determinadas doenças, especialmente se elas podem ser prevenidas ou tratadas precocemente, pode ajudar a aumentar a eficiência dos serviços de saúde.

Não é por acaso, portanto, que vários países têm investido em conhecer o código genético de sua população. A Holanda criou o programa Genome of the Netherlands[38] como um polo nacional da iniciativa europeia Biobanking and Biomolecular Research Infrastructure. O objetivo do programa é sequenciar os genomas de aproximadamente 250 casais com um ou dois filhos, provenientes de diferentes locais dentro do país.

36. Disponível em: <https://www.fda.gov/media/99200/download>.
37. Disponível em: <https://www.fda.gov/media/99208/download>.
38. Disponível em: <http://www.nlgenome.nl>.

Na Alemanha, o governo investiu, em 2013, € 210 milhões nos dez primeiros anos de um estudo prospectivo com o objetivo de identificar marcadores para a detecção precoce de doenças e de fenótipos pré-clínicos em sua população, a fim de desenvolver estratégias de prevenção (Kichko, Marschall e Flessa, 2016).[39] O Reino Unido, por sua vez, investiu £ 60 milhões em um estudo (Genomics England) para sequenciar aproximadamente 100 mil genomas de pessoas com doenças raras ou câncer, atendidas pelo serviço nacional de saúde.

Nos Estados Unidos, a iniciativa em medicina de precisão (Precision Medicine Initiative – PMI) foi lançada em janeiro de 2015 pelo presidente Obama. Ela tem como missão aprimorar a inovação biomédica por meio de pesquisas, tecnologias e políticas que permitam a pacientes, pesquisadores e provedores de saúde trabalhar juntos com vistas ao desenvolvimento de tratamentos médicos individualizados. As expectativas em relação ao programa são enormes. Para o NIH (2016, tradução nossa), ele tem o potencial de "inaugurar uma nova era de como tratar e diagnosticar doenças".

Um dos objetivos da PMI é acelerar os resultados das pesquisas em oncologia. Para isso, o National Cancer Institute (NCI) aplicou, em 2016, US$ 70 milhões na PMI-Oncology, cujo objetivo é "expandir significativamente os esforços na genômica do câncer, para informar o prognóstico e a escolha do tratamento de pessoas com câncer, bem como aumentar a triagem precisa e as abordagens preventivas" (NIH, 2016, tradução nossa).

A iniciativa envolve várias agências, mas o NIH tem papel de liderança, tendo participado, em 2016, com um orçamento específico de mais de US$ 200 milhões. Uma das principais ações do instituto nessa iniciativa é o PMI Cohort Program, que foca em um dos grandes desafios da medicina de precisão: a coleta de dados individuais dos pacientes com o objetivo de criar uma base de dados suficientemente ampla e completa para a realização das pesquisas.

No PMI Cohort Program, também chamado de All of US, espera-se que 1 milhão de participantes compartilhem seus dados de saúde, gerados ou adquiridos

39. Essa cifra representa aproximadamente 0,05% dos gastos alemães com a saúde, que, segundo a OCDE, foi de US$ 4.937 *per capita* em 2013.

há mais de dez anos. São dados genéticos, registros eletrônicos de saúde, informações pessoais de relatórios médicos e informações provenientes de tecnologias digitais de monitoramento. Esses dados irão constituir um enorme banco, que, ao ser analisado, poderá impulsionar uma nova agenda científica para a compreensão das bases biológica das doenças e do processo patogênico. Ainda, pretende-se que esses dados direcionem a agenda de cuidados com a saúde para indivíduos e população (Ginsburg e Phillips, 2018). No entanto, vale lembrar que os Estados Unidos não possuem uma lei de proteção de dados pessoais similar à europeia, apesar de possuírem uma legislação impedindo qualquer tipo de discriminação com base em informações genéticas, a Genetic Information Nondiscrimination Act.[40]

Entretanto, mesmo onde existe uma lei de proteção de dados pessoais mais ampla, a utilização dessas informações para pesquisa e para o aprimoramento dos sistemas de saúde tem sido uma tendência. Na Inglaterra, o programa UK Biobank[41] se propôs a estudar 500 mil participantes voluntários do Reino Unido entre 40 e 69 anos, entre 2006 e 2010, com o objetivo de melhorar a prevenção, o diagnóstico e o tratamento de doenças crônicas, como câncer, doenças cardíacas, acidente vascular encefálico, diabetes, artrite, osteoporose, doenças do olho, depressão e demência. O estudo tem financiamento misto – que inclui governo, indústria e doações – de £ 200 milhões para genotipar os participantes. Até o final de maio de 2020, o consórcio de farmacêuticas receberá acesso ao primeiro lote de dados sequenciados (proveniente de 125 mil pessoas) conectado aos demais dados disponíveis no banco. Após um período de acesso exclusivo por nove meses, todo dado de sequenciamento genômico será disponibilizado para os demais pesquisadores cadastrados no mundo. Esse período de exclusividade também ocorrerá quando se completar o processamento do sequenciamento.

Há outras iniciativas buscando aplicações da genômica na saúde, de uma forma geral, em diversos países da Europa, como: *i)* Belgian Medical Genomics Initiative; *ii)* Estonian Program for Personal Medicine; *iii)* Genomic Medicine 2025, na França; *iv)* Bench to Bedside Project, em Israel; e *v)* Implementation of Genomic

40. Essa flexibilidade legal possibilitou, por exemplo, que a empresa 23andMe recebesse US$ 60 milhões de outra empresa, a Genetech, em 2015, pela cessão dos dados genéticos dos usuários de seus testes direto-ao-consumidor. Disponível em: <https://www.mckinsey.com/industries/pharmaceuticals-and-medical-products/our-insights/genetic-testing-opportunities-to-unlock-value-in-precision-medicine>.
41. Disponível em: <https://www.ukbiobank.ac.uk/>.

Medicine Project, no Japão. Há ainda programas mirando doenças específicas, como o de doença de Parkinson em Luxembrugo (Centre for System Biomarkers), para distrofia de córnea e câncer gastrointestinal em Singapura (Polaris) e estudos farmacogenômicos para drogas específicas na Tailândia (Pharmacogenomics and Personalized Medicine). Acredita-se que o sequenciamento clínico esteja crescendo nos países asiáticos, como China e Índia, mas que esses dados sejam menos explorados em publicações (Ginsburg e Phillips, 2018).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS: OPORTUNIDADES E DESAFIOS PARA O BRASIL

O Brasil tem uma população de mais de 200 milhões de habitantes e o maior sistema público de saúde do mundo, atendendo a mais de 140 milhões de usuários em um sistema que custa cerca de R$ 120 bilhões ao ano. O tamanho desse sistema, por si só, já é uma oportunidade para o país, tanto pela quantidade de informação que poderia ser mobilizada para pesquisa em saúde quanto pelos eventuais impactos da medicina de precisão na melhoria do diagnóstico e terapêutica e até mesmo na redução dos seus custos. Além disso, o Brasil vem implantando, há alguns anos, registros eletrônicos de saúde (o prontuário eletrônico), que, segundo o Ministério da Saúde, já alcançam quase 60 milhões de usuários.[42] Como a informação é o principal insumo para a medicina de precisão, esse número de registros eletrônicos é um diferencial importante para o país, caso seja utilizado para alavancar as pesquisas em saúde. Contudo, a possibilidade de utilização desses registros para pesquisa e para fins de aprimoramento da atenção à saúde no país estará, a partir de 2020, condicionada à LGPD, cujos efeitos sobre a pesquisa em saúde ainda não estão completamente esclarecidos.

Além disso, embora seja um país em desenvolvimento, a incidência das doenças crônico-degenerativas, que são o principal foco da medicina de precisão, vem crescendo no país. Segundo dados do Ministério da Saúde (Brasil, 2019), as neoplasias, o diabetes melito, as doenças cardiovasculares e as doenças respiratórias foram responsáveis por 56% do total de óbitos na faixa etária de 30 a 69 anos no Brasil em 2006. Além disso,

42. Disponível em: <https://www.saude.gov.br/noticias/agencia-saude/26855-prontuario-eletronico-chega-a-57-milhoes-de-brasileiros>.

os gastos oncológicos têm crescido bastante nos últimos anos, chegando a mais de R$ 3,5 bilhões ao ano em 2015, representando mais de 40% do total de gastos com procedimentos clínicos ambulatoriais e cerca de 60% dos gastos com procedimentos clínicos hospitalares do Sistema Único de Saúde (SUS). A possibilidade, aberta pela medicina de precisão, de mapear subgrupos populacionais mais susceptíveis a essa doença pode contribuir com ações preventivas capazes de reduzir os custos dos tratamentos oncológicos no sistema de saúde brasileiro.

Do ponto de vista científico, o Brasil também tem potencial para produzir conhecimento em medicina de precisão. Pesquisadores brasileiros participam com 3,4% das publicações mundiais em genética, uma das áreas fundamentais para a medicina de precisão, ante 2,6% das publicações totais (consideradas todas as áreas do conhecimento).[43] Portanto, o país tem competências evidentes na pesquisa genômica que poderiam ser utilizadas para o desenvolvimento da medicina de precisão. Especificamente com o termo medicina de precisão, uma busca realizada no PubMed, em 2019,[44] identificou mais de 40 mil artigos no mundo sobre o tema, sendo 368 realizados por pesquisadores brasileiros. Apesar de ser uma participação tímida, esse número cresceu de 0,7% do total de publicações identificadas como medicina de precisão, em 2013, para 1,2% em 2018.

Ainda na ciência, existem algumas iniciativas relevantes que merecem destaque. Em 2015, a Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (Fapesp) apoiou a criação da Brazilian Initiative on Precision Medicine (BIPMed),[45] um consórcio de instituições de ensino e pesquisa públicas do estado de São Paulo cujo objetivo é criar uma plataforma para armazenar e compartilhar dados genéticos provenientes de cinco centros de pesquisa sediados nessas instituições.

Recentemente, pesquisadora da Universidade de São Paulo (USP) tornou pública a iniciativa DNA do Brasil, que visa mapear o genoma de 15 mil brasileiros entre 35 e 74 anos de idade. Segundo ela, o projeto tem por objetivo incluir o Brasil nos estudos genômicos mundiais e identificar variações genéticas relacionadas às características de saúde da população brasileira, que agrega componentes europeus,

43. Disponível em: <http://www.scimagojr.com>.
44. Essa busca foi realizada pelas autoras, atualizando os resultados de Gameiro *et al*. (2018).
45. Disponível em: <https://bipmed.org/>.

indígenas e africanos. Nesse projeto o Ministério da Saúde estará envolvido, com o projeto Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA) Brasil, que proverá dados epidemiológicos de 15 mil pessoas de todo o país, além de empresas privadas.[46] A diversidade genética da população brasileira é, a propósito, uma vantagem importante do país para o desenvolvimento da medicina de precisão.

O estudo genômico brasileiro pode atuar de forma sinérgica com levantamentos já realizados, como o Censo Nacional de Isolados (CENISO), que busca identificar aglomerados populacionais acometidos por doenças genéticas e por anomalias congênitas decorrentes de fatores genéticos ou de fatores ambientais. Esse censo é realizado desde 2014 pelo Instituto Nacional de Genética Médica Populacional (Inagemp) e busca orientar essas populações sobre políticas de saúde, aconselhamento genético e tratamento.[47]

Evidência da competência científica brasileira em biologia molecular foi o desenvolvimento bem-sucedido, noticiado recentemente,[48] de terapia com células CAR T no Centro de Terapia Celular (CTC) da USP, em Ribeirão Preto, para tratar um paciente com linfoma em estágio terminal. Essa técnica, já implementada internacionalmente, utiliza células do sistema imune do tipo T do próprio paciente, que são retiradas do corpo, modificadas por reprogramação genética para expressar receptores de superfície celular direcionados especificamente para atacar células tumorais ou para apresentar reações mais intensas a elas, e novamente administradas ao paciente. A tecnologia desenvolvida no CTC da USP é semelhante àquela do Yescarta, citado no gráfico 1, e estima-se que seu custo seja em torno de R$ 150 mil,[49] bem mais acessível do que as técnicas similares utilizadas em outros países.

Apesar do seu potencial, as políticas públicas brasileiras ainda não parecem ter despertado para a medicina de precisão. Diferentemente de outros países, que têm adotado políticas e iniciativas específicas para o tema, o debate no Brasil, mesmo entre os profissionais de saúde, ainda é incipiente. Uma evidência anedótica de quanto o

46. Disponível em: <https://g1.globo.com/ciencia-e-saude/noticia/2019/12/10/projeto-brasileiro-pretende-mapear-genomas-de-15-mil-pessoas-para-prever-e-tratar-doencas.ghtml>.
47. Disponível em: <http://www.inagemp.bio.br/ceniso/>.
48.Disponível em: <http://ctcusp.org/confira-a-repercussao-por-toda-a-imprensa-brasileira/>.
49. Disponível em: <http://www.saopaulo.sp.gov.br/ultimas-noticias/pesquisadores-da-usp-investigam-tratamento-inovador-contra-o-cancer/>.

setor público brasileiro não está atento ao tema é a inexistência do termo medicina de precisão em documentos públicos do Ministério da Saúde. Uma pesquisa desse termo no site do ministério retornou três resultados,[50] todos eles tornando pública a rejeição de um projeto de pesquisa sobre o tema apresentado ao Programa Nacional de Apoio à Atenção Oncológica (Pronon).

Do ponto de vista regulatório, agências como Agência Nacional de Saúde (ANS), que regula os planos privados de saúde, e a Anvisa, responsável pela aprovação de novos produtos, drogas e tratamentos de saúde, adotaram, muito recentemente, novas medidas nessa área.

Em 2018, a Anvisa editou duas Resoluções da Diretoria Colegiada (RDCs) sobre terapias gênicas. A RDC nº 214, de fevereiro, trata das boas práticas em células humanas para uso terapêutico e pesquisa clínica, estabelecendo "requisitos técnico-sanitários mínimos relacionados ao ciclo produtivo de células e Produtos de Terapias Avançadas, com vistas à segurança e à qualidade destes produtos".[51] A RDC nº 260, de dezembro de 2018, por sua vez, dispõe sobre as regras para a realização de ensaios clínicos em produtos de terapia avançada, que são "produtos de terapia celular avançada, os produtos de engenharia tecidual e os produtos de terapia gênica".[52] Mais recentemente, em agosto de 2019, a agência colocou em consulta pública uma nova RDC, esta sim voltada ao registro de produtos de terapia avançada.[53] Ela ainda não foi aprovada, contudo, o que significa que ainda não é possível registrar e utilizar comercialmente, no Brasil, produtos de terapia gênica.[54]

Os *kits* para testes genéticos em humanos, por sua vez, são considerados produtos de saúde e regulados pela Anvisa por meio da RDC nº 36, de 2005, que regulamenta os produtos para diagnóstico *in vitro* e os classifica segundo classes de risco (os testes genéticos humanos pertencem à classe de risco III, nessa regulamentação). Nem todos

50. Pesquisa realizada no site do Ministério da Saúde em 27 de novembro de 2019.
51. Disponível em: <https://www.poderesaude.com.br/novosite/images/22.02.2018_II.pdf>.
52. Disponível em: <http://www.in.gov.br/materia/-/asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/57218930/do1-2018-12-28-resolucao-da-diretoria-colegiada-rdc-n-260-de-21-de-dezembro-de-2018-57218634>.
53. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/3086545/SEI+-+CP+706-2019.pdf/bf8206a0-dff5-4175-997c-f832cf4021e6>.
54. O tratamento desenvolvido pela USP de Ribeirão Preto, citado anteriormente, não está registrado na Anvisa. A realização da terapia pelos médicos da USP foi possível por ele se enquadrar nos critérios de uso compassivo: quando uma nova terapia pode ser administrada num paciente em fase terminal que não respondeu aos tratamentos existentes, mesmo que essa terapia ainda não seja registrada na agência reguladora.

os testes genéticos aprovados por outras agências já foram registrados ou aprovados para utilização no Brasil. Como exemplo, entre os 38 testes genéticos complementares (*companion diagnostic tests*) aprovados pelo FDA, apenas 12 já foram aprovados (ou registrados) pela Anvisa (ver quadros do apêndice).

Assim como nos Estados Unidos, contudo, existem testes genéticos oferecidos diretamente ao consumidor, que não demandam aprovação prévia nas agências regulatórias. Uma busca na internet, em novembro de 2019, identificou mais de cinquenta empresas ou laboratórios oferecendo testes genéticos no Brasil, alguns em parceria com laboratórios internacionais. Os testes oferecidos vão desde testes de paternidade até o sequenciamento completo do genoma, passando por testes já aprovados pela Anvisa, como alguns específicos para o câncer. Outra fonte de informação sobre os testes disponíveis no mercado brasileiro é a página de registro de testes genéticos do NIH que, embora tenha foco no mercado norte-americano, também contém informações de outros países. Nesse registro, os Estados Unidos aparecem com 260 laboratórios e 32.308 testes. O Brasil aparece em nona posição, entre todos os países, com oito laboratórios e 77 testes registrados no diretório.

A incorporação de testes genéticos e terapias gênicas ao rol de procedimentos oferecidos pelo SUS ou pelos planos privados de saúde depende de regulamentação específica. No caso dos planos de saúde, é necessário que sejam incluídos no rol de procedimentos previstos pela ANS. Atualmente, estão previstos nesse rol 59 exames genéticos, dos quais 17 exames de citogenética, 27 de genética bioquímica e 15 de genética molecular.[55]

No caso do SUS, para que novas tecnologias sejam incorporadas, após a aprovação da Anvisa, é necessário ser avaliadas, sob demanda específica de empresas, sociedades médicas ou do próprio governo, por um Núcleo de Avaliação de Tecnologia em Saúde (NATS) associado à Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (Conitec) no SUS. As solicitações seguem um protocolo-padrão, são submetidas ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) do Ministério da Saúde e são avaliados eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário por um

55. O rol de procedimentos que devem ser custeados pelos planos de saúde está disponível em: <http://www.ans.gov.br/index.php/planos-de-saude-e-operadoras/espaco-do-consumidor/737-rol-de-procedimentos>.

NATS. A decisão sobre a incorporação ou não ao SUS é tomada, com base no relatório do NATS e de outras evidências ao longo do processo, pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) do Ministério da Saúde. Na avaliação, o impacto orçamentário é de grande relevância e leva em conta o QALY, já citado anteriormente. O Brasil, no entanto, não adota um limiar de custo-efetividade,[56] não havendo, portanto, um indicador ou parâmetro que balize uniformemente solicitações de incorporação de tecnologia.

Atualmente, o usuário do SUS pode realizar um total de dezenove exames genéticos, sendo quatro de citogenética, nove de genética bioquímica e seis de genética molecular,[57] segundo dados disponíveis na tabela de procedimentos e medicamentos incorporados ao SUS.[58] Essa disparidade na disponibilidade de exames entre o sistema único e a saúde suplementar também é observada quando se estudam os tratamentos em oncologia de precisão. Não há no SUS terapias-alvo e imunoterapias disponíveis para determinados tipos de câncer, como o melanoma (metastático e localizado), ainda que as terapias-alvo e monoclonais terapêuticos de escolha nesses casos já estejam aprovados pela Anvisa. Somente quando há estudos clínicos abertos é que os pacientes têm acesso a esses tipos de medicamentos. A única opção terapêutica disponível para o melanoma metastático no SUS é a quimioterapia (dacarbazina), cuja resposta objetiva é em torno de 5% a 10%, não havendo ganho de sobrevida global, ao contrário da imunoterapia e da terapia-alvo. Na saúde privada, por sua vez, o paciente tem acesso aos tratamentos de primeira escolha.[59]

Além disso, a existência de tratamentos autorizados pela Anvisa e não incorporados ao SUS pode amplificar o problema de judicialização da saúde, no qual pessoas acometidas por determinadas doenças e que não podem arcar com seus custos processam o Estado para obter o tratamento por meio do SUS. Segundo Vidal *et al.* (2017), as demandas na área de oncologia representam o maior volume e os mais altos valores nas demandas judiciais, já que se trata de procedimentos que envolvem alta tecnologia e alto custo. Segundo o Ministério da Saúde, o gasto com tratamentos decorrentes de ações judiciais

56. Disponível em: <https://www.youtube.com/watch?v=orNaIjyNjJA>.
57. Classificação dos exames do SUS feita pelas autoras para possibilitar a comparação com os da ANS.
58. Disponíveis em: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>.
59. Disponível em: <https://www.youtube.com/watch?v=2trA8mHYm38&app=desktop>.

passou de R$ 1 bilhão em 2016.[60] Como trazer novas tecnologias para o mercado brasileiro e evitar que a judicialização tenha impactos muito grandes na sustentabilidade financeira do sistema público são questões que merecem um debate específico.

Também há vários desafios para implementação do diagnóstico de precisão e do respectivo tratamento no SUS. Provavelmente o mais importante deles é o custo. Implementar testes genéticos que guiam a terapêutica implica também implementar os tratamentos decorrentes a eles relacionados. O sistema de saúde poderá arcar com o custo do tratamento? As tecnologias para tratamento oncológico, por exemplo, não são substitutivas, ou seja, quando se faz o teste, se adiciona um tratamento, o que torna a terapia ainda mais cara. Conforme assinalado por Barros e Piola (2016), há um subfinanciamento público da saúde no Brasil: o dispêndio total em saúde foi de aproximadamente 8% do PIB em 2015, porém o gasto público foi estimado em 3,6% do PIB em 2013, sendo responsável apenas por 45% dos recursos aplicados em saúde, enquanto em países da OCDE a participação do gasto público no financiamento do sistema representa, em média, 70% da despesa total. A crise iniciada em 2014 prejudica ainda mais esse financiamento. No entanto, não podemos nos privar dos debates sobre o envelhecimento da população e a necessidade de adoção de políticas públicas voltadas para doenças crônicas, fortemente impactadas pela medicina de precisão.

Apesar de todas essas considerações sobre o alto custo da medicina de precisão, como a sua implementação ainda é incipiente no país, seus efeitos ainda não foram sentidos nos sistemas, público e privado, de saúde. Em 2019 (até setembro), os testes genéticos representaram 0,05% do total gasto pelo SUS em procedimentos com finalidade diagnóstica. Nos planos privados, os gastos com o grupo genética, que inclui desde aconselhamento genético até uma série de testes genéticos e sequenciamentos de DNA, representaram, em 2018, 0,07% do total gasto pelos planos privados em procedimentos ambulatoriais. Essa porcentagem ainda é muito pequena, mas crescente, tanto em valor quanto em termos percentuais, nos últimos anos: entre 2015 e 2018, o valor gasto com genética nos procedimentos ambulatoriais saltou de R$ 24 milhões para R$ 64 milhões.

60. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2017/maio/15/06042017_Gasto-com-10-remedios-mais-pedidos-na-Justica.pdf>.

A velocidade com a qual as novas tecnologias de medicina de precisão vêm sendo desenvolvidas requer que um aparato regulatório acompanhe os desenvolvimentos científicos de perto e tenha agilidade na análise, aprovação e incorporação dessas novas tecnologias aos cuidados de saúde. No entanto, as maiores oportunidades da medicina de precisão, nesse momento, parecem estar nas pesquisas sobre as bases genéticas das doenças e na produção de evidências sobre os impactos da medicina de precisão. Essa é a grande janela de oportunidade para a qual o aparato regulatório também deve estar preparado, mas que exige uma estratégia coerente do país sobre de que forma e até que ponto quer participar dessa nova onda de transformações tecnológicas na medicina.

REFERÊNCIAS

BARROS, M. E. D.; PIOLA, S. F. O financiamento dos serviços de saúde no Brasil. *In*: MARQUES, R. M.; PIOLA, S. F.; CARRILLO ROA, A. (Eds.). **Sistema de saúde no Brasil**: organização e financiamento. Rio de Janeiro: ABRES; Ministério da Saúde, 2016. p. 101-138.

BENDER, E. Industrial strength. **Nature**, v. 537, p. S57-S59, 2016.

BERNDT, E. R.; TRUSHEIM, M. R. **The information pharms race and competitive dynamics of precision medicine:** insights from game theory. Cambridge, MA: NBER, 2017. (Working Paper, n. 24020).

BLUMEN, H.; FITCH, K.; POLKUS, V. Comparison of treatment costs for breast cancer, by tumor stage and type of service. **American Health and Drug Benefits**, v. 9, n. 1, p. 23-31, 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Diretrizes diagnósticas e terapêuticas de neoplasia maligna epitelial de ovário**. Brasília: Ministério da Saúde, 2019. (Relatório de Recomendação, n. 401). Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2019/Relatorio_DDT_NeoplasiaMalignaEpitelialdeOvario_2019.pdf >. Acesso em: 11 maio 2019.

CONCERT GENETICS. **Current landscape genetic testin**g. Nashville: Concert Genetics, 2018. Disponível em: <https://www.concertgenetics.com/resources/2018-current-landscape-genetic-testing/>. Acesso em: 18 mar. 2020.

COOK, J.; HUNTER, G.; VERNON, J. A. The future costs, risks and rewards of drug development: the economics of pharmacogenomics. **PharmacoEconomics**, v. 27, n. 5, p. 355-363, 2009.

CUTLER, D.; DEATON, A.; LLERAS-MUNEY, A. The determinants of mortality. **Journal of Economic Perspectives**, v. 20, n. 3, p. 97-120, 2006.

DASH, P. K. *et al*. Sequential LASER ART and CRISPR treatments eliminate HIV-1 in a subset of infected humanized mice. **Nature Communications**, v. 10, n. 1, p. 2753, 2 dez. 2019.

DE NEGRI, F. As tecnologias da informação podem revolucionar o cuidado com a saúde? **Radar**, n. 57, ago. 2018. Disponível em: <http://www.ipea.gov.br/portal/images/stories/PDFs/radar/180827_radar_57_cap05.pdf>.

ERNST & YOUNG. **Pulse of industry**: medical technology report 2016. California: EYGM, 2016. Disponível em: <https://www.ey.com/Publication/vwLUAssets/ey-pulse-of-the-industry-2016/$FILE/ey-pulse-of-the-industry-2016.pdf>. Acesso em: 23 jan. 2020.

FRIEND, L. *et al*. **Direct-to-consumer genetic testing**: opportunities and risks in a rapidly evolving market. Amstelveen: KPMG International, 2018. Disponível em: <https://assets.kpmg/content/dam/kpmg/xx/pdf/2018/08/direct-to-consumer-genetic-testing.pdf>. Acesso em: 3 jul. 2019.

GAMEIRO, G. R. *et al*. Precision medicine: changing the way we think about healthcare. **Clinics**, v. 73, p. e723, 2018.

GARRALDA, E. *et al*. New clinical trial designs in the era of precision medicine. **Molecular Oncology**, v. 13, n. 3, p. 549-557, 2019.

GAVAN, S. P.; THOMPSON, A. J.; PAYNE, K. The economic case for precision medicine. **Expert Review of Precision Medicine and Drug Development**, v. 3, n. 1, p. 1-9, 2018.

GERUSO, M.; LAYTON, T. J.; PRINZ, D. **Screening in contract design:** evidence from the ACA Health Insurance Exchanges. Massachusetts: NBER, 2017. (Working Paper, n. 22832).

GINSBURG, G. S.; PHILLIPS, K. A. Precision medicine: from science to value. **Health Affairs**, v. 37, n. 5, p. 694-701, 2018.

GOYEN, M.; DEBATIN, J. F. Healthcare costs for new technologies. **European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging**, v. 36, n. S1, p. 139-143, 23 mar. 2009.

GUPTA, S. *et al*. Treating childhood cancer in low-and middle-income countries. *In*: THE WORLD BANK. **Disease control priorities**: cancer. Washington, DC: The World Bank, 2015. v. 3, p. 121-146.

HU, Y. *et al*. The benefits of using genetic information to design prevention trials. **American Journal of Human Genetics**, v. 92, n. 4, p. 547-557, 2013.

IRGC – INTERNACIONAL RISK GOVERNANCE CENTER. **The economics of precision medicine**: a risk-governance perspective. Lausanne: EPFL IRGC, 2018. Disponível em: <https://infoscience.epfl.ch/record/256776>.

JADVAH, S. Virtual clinical trials: the future of patient engagement? **Applied Clinical Trials**, 12 jul. 2016. Disponível em: <http://www.appliedclinicaltrialsonline.com/virtual-clinical-trials-future-patient-engagement>.

KHOURY, M. J.; GALEA, S. Will precision medicine improve population health? **JAMA**, v. 316, n. 13, p. 1357, 4 out. 2016.

KICHKO, K.; MARSCHALL, P.; FLESSA, S. Personalized medicine in the U.S. and Germany: awareness, acceptance, use and preconditions for the wide implementation into the medical standard. **Journal of Personalized Medicine**, v. 6, n. 2, 2016.

LAZAROU, J.; POMERANZ, B. H.; COREY, P. N. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients. **JAMA**, v. 279, n. 15, p. 1200, 15 abr. 1998.

LEHRACH, H. Virtual clinical trials, an essential step in increasing the effectiveness of the drug development process. **Public Health Genomics**, v. 18, n. 6, p. 366-371, 2015.

LOVE-KOH, J. *et al*. The future of precision medicine: potential impacts for health technology assessment. **PharmacoEconomics**, v. 36, n. 12, p. 1439-1451, 2018.

MA, Q.; LU, A. Y. H. Pharmacogenetics, pharmacogenomics, and individualized medicine. **Pharmacological Reviews**, v. 63, n. 2, 1 jun. 2011.

MOHR, P. E.; TUNIS, S. R. Access with evidence development: the US experience. **PharmacoEconomics**, v. 28, n. 2, p. 153-162, 2010.

MULLIN, Emily. Tracking the cost of gene therapy. **MIT Technology Review**, Oct. 2017. Disponível em: <https://www.technologyreview.com/2017/10/24/148183/tracking-the-cost-of-gene-therapy/>.

NATIONAL RESEARCH COUNCIL. **Toward precision medicine**: building knowledge network for biomedical research and a new taxonomy of disease. Washington, D.C.: National Academies Press, 2011.

NIH – NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. **Congressional justification of the NIH fiscal year 2017 budget request**. Maryland: DHHS, NIH, 2016. Disponível em: <goo.gl/ckoSeJ>. Acesso em: set. 2016.

OECD – ORGANISATION FOR ECONOMIC CO-OPERATION AND DEVELOPMENT. **Fiscal Sustainability of Health Systems**. Paris: OECD, 2015.

PHILLIPS, K. A. *et al*. Genetic test availability and spending: Where are we now? Where are we going? **Health Affairs**, v. 37, n. 5, p. 710-716, 2018.

PIRMOHAMED, M. *et al*. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18.820 patients. **BMJ**, v. 329, n. 7456, p. 15-19, 3 jul. 2004.

PLUMPTON, C. O. *et al*. A systematic review of economic evaluations of pharmacogenetic testing for prevention of adverse drug reactions. P**harmacoEconomics**, v. 34, n. 8, p. 771-793, 2016.

ROBERTS, M. C. *et al*. The current state of implementation science in genomic medicine: opportunities for improvement. **Genetics in Medicine**, v. 19, n. 8, p. 858-863, 12 ago. 2017.

ROSEMBERG, J. **Costs of approved CAR T-Cell Therapies aligned with clinical benefit**. New Jersey: AJMC, 2018. Disponível em: <https://www.ajmc.com/newsroom/icer-report-costs-of-approved-car-tcell-therapies-aligned-with-clinical-benefit>.

SHIROIWA, T. *et al*. International survey on willingness-to-pay (WTP) for one additional QALY gained: what is the threshold of cost effectiveness? **Health Economics**, 19 abr. 2010.

STELIAROVA-FOUCHER, E. *et al*. International incidence of childhood cancer, 2001-10: a population-based registry study. **The Lancet Oncology**, v. 18, n. 6, p. 719-731, jun. 2017.

TANG, J.; SHALABI, A.; HUBBARD-LUCEY, V. M. Comprehensive analysis of the clinical immuno-oncology landscape. **Annals of Oncology**, v. 29, n. 1, p. 84-91, 2018.

VIDAL, T. J. *et al.* The lawsuits to antineoplastic drugs: the tip of an iceberg. **Ciência e Saúde Coletiva**, v. 22, n. 8, p. 2539-2548, 2017.

VOGENBERG, F. R.; BARASH, C. I.; PURSEL, M. Personalized medicine: evolution and development into theranostics. **P and T**, v. 35, n. 10, 2010.

WRIGHT, S. J.; NEWMAN, W. G.; PAYNE, K. Accounting for capacity constraints in economic evaluations of precision medicine: a systematic review. **PharmacoEconomics**, v. 37, n. 8, p. 1011-1027, 2019.

WU, A. C. *et al*. Access to guideline-recommended pharmacogenomic tests for cancer treatments: experience of providers and patients. **Journal of Personalized Medicine**, v. 7, n. 4, 2017.

BIBLIOGRAFIA COMPLEMENTAR

ANVISA – AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Manual de regularização de produtos para diagnóstico *in vitro* na ANVISA**. Brasília: Anvisa, 2015.

ARONSON, S. J.; REHM, H. L. Building the foundation for genomics in precision medicine. **Nature**, v. 526, n. 7573, p. 336-342, 2015.

ATHANAZIO, R. *et al*. Diretrizes brasileiras de diagnóstico e tratamento da fibrose cística. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 43, n. 3, p. 219-245, 2017.

BRASIL. Lei nº 12.401, de 28 de abril de 2011. Altera a Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, para dispor sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologia em saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS. **Diário Oficial da União**, Brasília, 29 abr. 2011.

DZAU, V. *et al*. **Precision medicine**: a global action plan for impact. Qatar: WISH, 2016. Disponível em: <https//www.wish.org.qa/wp-content/uploads/2018/01/IMPJ4495_WISH_Precision_Medicine_Report_WEB.pdf>.

GOETZ, D.; REN, C. L. Review of cystic fibrosis. **Pediatric Annals**, v. 48, n. 4, p. e154-e161, 2019.

GRADY, D. F. D. A. approves first gene-altering leukemia treatment, costing $475,000. **The New York Times**, 30 ago. 2017.

KHOURY, M. J. *et al*. A population perspective on how personalized medicine can improve health. **American Journal of Preventive Medicine**, v. 42, n. 6, p. 639-645, 2012.

MCCABE, C.; CLAXTON, K.; CULYER, A. J. The NICE cost-effectiveness threshold: what it is and what that means. **PharmacoEconomics**, v. 26, n. 9, p. 733-744, 2008.

OECD – ORGANISATION FOR ECONOMIC CO-OPERATION AND DEVELOPMENT. **Health at a glance 2019**: OECD Indicators. Paris: OECD, 2019. Disponível em: <https://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/health-at-a-glance_19991312>. Acesso em: 9 jun. 2019.

PINTO, M.; UGÁ, M. A. D. Custo do tratamento de pacientes com histórico de tabagismo em hospital especializado em câncer. **Revista de Saude Pública**, v. 45, n. 3, p. 575-582, 2011.

PMC – PERSONALIZED MEDICINE COALITION; GENOMEWEB. **Public perspectives on personalized medicine**: a survey of US public opinion. New York: PMC, GenomeWeb, May, 2018. Disponível em: <http://www.personalizedmedicinecoalition.org/Userfiles/PMC-Corporate/file/Public_Perspectives_on_PM1.pdf>. Acesso em: 9 nov. 2018.

SENGILLO, J. D. *et al*. Gene and cell-based therapies for inherited retinal disorders: an update. **American Journal of Medical Genetics**, v. 172, n. 4, p. 349-366, 2016.

SWEENY, K. **Technology trends in drug discovery and development**: implications for the development of the pharmaceutical industry in Australia. Melbourne: Victoria University of Technology, 2002. (Working Paper, n. 3).

VAYENA, E. *et al*. Policy implications of big data in the health sector. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 96, n. 1, p. 66-68, 1 dez. 2018.

APÊNDICE

QUADRO A.1
Testes genéticos complementares (*companion diagnostic tests*) autorizados pela Food and Drug Administration (FDA) e sua respectiva classificação pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa)

Teste diagnóstico	Patologia e medicamento ao qual se testa a resposta (segundo o FDA)[1]	Registro na Anvisa[2]
BRACAnalysis CDx	Câncer de mama: • Olaparibe; e • Talazoparibe. Câncer de ovário: • Olaparibe; e • Rucaparibe.	Nenhum registro encontrado
Therascreen EGFR RGQ PCR Kit	Carcinoma de pulmão de células não pequenas:[3] • Gefitinibe; • Afatinibe; e • Dacomitinibe.	Produto para saúde classe III. Mutações (gênicas, estruturais, numéricas ou aneuploidias)
Cobas EGFR Mutation Test v2	Carcinoma de pulmão de células não pequenas (tecido e plasma): • Erlotinibe; • Osimertinibe; e • Gefitinibe.	Produto para saúde classe III. Mutações (gênicas, estruturais, numéricas ou aneuploidias)
PD-L1 IHC 22C3 pharmDx	Carcinoma de pulmão de células não pequenas, adenocarcinoma gástrico ou da junção gastroesofágica, câncer cervical, carcinoma urotelial: • Pembrolizimabe.	Produto para saúde classe III. Imuno-histoquímica – marcadores de carcinomas em geral
VENTANA PD-L1(SP142) Assay	Carcinoma de pulmão de células não pequenas e carcinoma urotelial: • Atezolizumabe.	Produto para saúde classe III. Imuno-histoquímica – marcadores de carcinomas em geral
Abbott RealTime IDH1	Leucemia mieloide aguda: • Ivosidenibe.	Nenhum registro encontrado
MRDx BCR-ABL Test	Leucemia mieloide crônica: • Nilotinibe.	Nenhum registro encontrado
FoundationOne CDx	Carcinoma de pulmão de células não pequenas: • Afatinibe; • Gefitinibe; • Erlotinibe; • Osimertinibe; • Alectinibe; • Crizotinibe; • Ceritinibe; e • Dabrafenibe combinado com trametinibe. Melanoma: • Dabrafenibe; • Vemurafenibe; e • Trametinibe ou cobimetinibe combinado com vemurafenibe. Câncer de mama: • Trastuzumabe; • Pertuzumabe; e • Trastuzumabe entansina. Câncer colorretal: • Cetuximabe; e • Panitumumabe. Câncer de ovário: • Rucaparibe.	Nenhum registro encontrado

(Continua)

(Continuação)

Teste diagnóstico	Patologia e medicamento ao qual se testa a resposta (segundo o FDA)[1]	Registro na Anvisa[2]
VENTANA ALK (D5F3) CDx Assay	Carcinoma de pulmão de células não pequenas: • Ceritinibe; • Crizotinibe; e • Alectinibe.	Nenhum registro encontrado
Abbott RealTime IDH2	Leucemia mieloide aguda: • Enasidenibe.	Nenhum registro encontrado
Praxis Extended RAS Panel	Câncer colorretal: • Panitumumabe.	Nenhum registro encontrado
Oncomine Dx Target Test	Carcinoma de pulmão de células não pequenas: • Dabrafenibe; • Trametinibe; • Crizotinibe; e • Gefitinibe.	Nenhum registro encontrado
LeukoStrat CDx FLT3 Mutation Assay	Leucemia mielogênica aguda: • Midostaurine; e • Gilterinibe.	Nenhum registro encontrado
FoundationFocus CDxBRCA Assay	Câncer de ovário: • Rucaparibe.	Nenhum registro encontrado
Vysis CLL FISH Probe Kit	Leucemia linfocítica crônica de células B: • Venetoclaxe.	Produto para saúde classe III. Sondas para marcadores de leucemias e linfomas
KIT D816V Mutation Detection by PCR for Gleevec Eligibility in Aggressive Systemic Mastocytosis (ASM)	Mastocitose sistêmica agressiva: • Mesilato de imatinibe.	Nenhum registro encontrado
PDGFRB FISH for Gleevec Eligibility in Myelodysplastic Syndrome/Myeloproliferative Disease (MDS/MPD)	Síndrome mielodisplásica/doença mieloproliferativa: • Mesilato de imatinibe.	Nenhum registro encontrado
Cobas KRAS Mutation Test	Câncer colorretal: • Cetuximabe; e • Panitumumabe.	Produto para saúde classe III. Mutações (gênicas, estruturais, numéricas ou aneuploidias)
Therascreen KRAS RGQ PCR Kit	Câncer colorretal: • Cetuximabe; e • Panitumumabe.	Produto para saúde classe III. Mutações (gênicas, estruturais, numéricas ou aneuploidias)
Dako EGFR pharmDx Kit	Câncer colorretal: • Cetuximabe; e • Panitumumabe.	Nenhum registro encontrado
Dako c-KIT pharmDx	Tumores estromais gastrointestinais: • Mesilato de imatinibe.	Nenhum registro encontrado
INFORM HER-2/neu	Câncer de mama: • Trastuzumabe.	Nenhum registro encontrado
PathVysion HER-2 DNA Probe Kit	Câncer de mama: • Trastuzumabe.	Produtos para saúde classe B. Reagente para Hibridização *in situ* Fluorescente (FISH)
PATHWAY anti-Her2/neu (4B5) Rabbit Monoclonal Primary Antibody	Câncer de mama: • Trastuzumabe.	Nenhum registro encontrado
InSite Her-2/neu KIT	Câncer de mama: • Trastuzumabe.	Nenhum registro encontrado

(Continua)

(Continuação)

Teste diagnóstico	Patologia e medicamento ao qual se testa a resposta (segundo o FDA)[1]	Registro na Anvisa[2]
SPOT-LIGHT HER2 CISH Kit	Câncer de mama: • Trastuzumabe.	Nenhum registro encontrado
Bond Oracle HER2 IHC System	Câncer de mama: • Trastuzumabe.	Nenhum registro encontrado
HER2 CISH pharmDx Kit	Câncer de mama: • Trastuzumabe.	Nenhum registro encontrado
INFORM HER2 Dual ISH DNA Probe Cocktail	Câncer de mama: • Trastuzumabe.	Nenhum registro encontrado
HercepTest	Câncer de mama: • Trastuzumabe; • Pertuzumabe; e • Trastuzumabe entansina. Câncer gástrico e gastroesofágico: • Trastuzumabe.	Produtos para saúde classe B. Detecção/Quantificação de Marcadores Tumorais
HER2 FISH pharmDx Kit	Câncer de mama: • Trastuzumabe; • Pertuzumabe; e • Trastuzumabe entansina. Câncer gástrico e gastroesofágico: • Trastuzumabe.	Nenhum registro encontrado
THXID BRAF Kit	Melanoma: • Encorafenibe combinado com binimetinibe; • Tramatenibe; e • Dabrafenibe.	Nenhum registro encontrado
Vysis ALK Break Apart FISH Probe Kit	Carcinoma de pulmão de células não pequenas: • Crizotinibe.	Produto para saúde classe III. Imuno-histoquímica – marcadores de carcinomas em geral
Cobas 4800 BRAF V600 Mutation Test	Melanoma: • Vemurafenibe; e • Cobimetinibe combinado com vemurafenibe.	Produto para saúde classe III. Mutações (gênicas, estruturais, numéricas ou aneuploidias)
VENTANA PD-L1(SP142) Assay	Carcinoma de mama triplo negativo (TNBC) e carcinoma urotelial: • Atezolizumabe.	Produto para saúde classe III. Imuno-histoquímica – marcadores de carcinomas em geral
Therascreen FGFR RGQ RT-PCR Kit	Câncer urotelial: • Erdafitinibe.	Nenhum registro encontrado
Therascreen PIK3CA RGQ PCR Kit	Câncer de mama: • Alpelisibe.	Nenhum registro encontrado

Elaboração das autoras.
Notas: [1] Última consulta realizada em 27 de junho de 2019.
[2] No *site* de pesquisas da Anvisa, foi inserido em "nome do produto" o nome tal qual listado pelo FDA e, caso não encontrado, variações de partes do nome foram inseridas. A pesquisa foi realizada em 28 de junho de 2019. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/saude/>.
[3] Ou câncer de pulmão de células não pequenas.

QUADRO A.2
Testes genéticos em humanos autorizados pelo FDA e sua respectiva classificação pela Anvisa

Grupo de doenças	Teste diagnóstico (nome comercial registrado no FDA)[1]	Registro na Anvisa[2]
Leucemia mieloide aguda	Vysis D7S486/CEP 7 FISH Probe Kit	Nenhum registro encontrado
	Vysis EGR1 FISH Probe Kit	Sondas para marcadores de leucemias e linfomas
	LeukoStrat CDx FLT3 Mutation Assay	Nenhum registro encontrado
	Abbott RealTime IDH2	Nenhum registro encontrado
	Abbott RealTime IDH1	Nenhum registro encontrado
Leucemia mieloide aguda ou síndrome mielodisplásica	Vysis EGR1 FISH probe kit – SC (specimen characterization)	Sondas para marcadores de leucemias e linfomas
Mastocitose sistêmica agressiva	KIT D816V assay	Nenhum registro encontrado
Triagem para portador recessivo autossômico	23andMe personal genome service	Nenhum registro encontrado
Leucemia linfocítica crônica de células B	Vysis CLL FISH probe kit	Sondas para marcadores de leucemias e linfomas
	CEP 12 SpectrumOrange Direct Labeled Chromosome Enumeration DNA Probe	Reagente para Hibridização *in situ* Fluorescente (FISH)
Câncer de bexiga	Vysis UroVysion Bladder Cancer Recurrence Kit	Antígeno associado ao tumor de bexiga
Câncer de mama	23andMe PGS Genetic Health Risk Report for BRCA1/ BRCA2 (Selected Variants)	Nenhum registro encontrado
	Prosigna Breast Cancer Prognostic Gene Signature Assay	Nenhum registro encontrado
	MammaPrint	Nenhum registro encontrado
	INFORM HER2 Dual ISH DNA Probe Cocktail	Nenhum registro encontrado
	HER2 CISH pharmDxTM Kit	Nenhum registro encontrado
	GeneSearch Breast Lymph Node (BLN) Test Kit	Nenhum registro encontrado
	Dako TOP2A FISH PharmDx Kit	Nenhum registro encontrado
	HER2 IQ FISH PHARMDX	Nenhum registro encontrado
	INSITE HER-2/NEU KIT	Nenhum registro encontrado
	SPOT-LIGHT HER2 CISH KIT	Nenhum registro encontrado
	INFORM HER-2/NEU	Nenhum registro encontrado
	DAKO HERCEPTEST	Nenhum registro encontrado
	PATH VYSION HER-2 DNA PROBE KIT	Nenhum registro encontrado
	DakoCytomation Her2 FISH pharmDx™ Kit	Nenhum registro encontrado
	Therascreen PIK3CA RGQ PCR Kit	Nenhum registro encontrado
Anomalias cromossômicas	Affymetrix CytoScan Dx Assay	Nenhum registro encontrado
	AneuVysion	Nenhum registro encontrado
	CYTOSCAN(R) DX	Nenhum registro encontrado
	GenetiSure Dx Postnatal Assay	Nenhum registro encontrado
	CEP 8 Spectrumorange DNA Probe Kit	Reagente para Hibridização *in situ* Fluorescente (FISH)
	CEP X SpectrumOrange/ Y SpectrumGreen DNA Probe Kit	Nenhum registro encontrado

(Continua)

(Continuação)

Grupo de doenças	Teste diagnóstico (nome comercial registrado no FDA)[1]	Registro na Anvisa[2]
Leucemia mieloide crônica	Quantidex qPCR BCR-ABL IS Kit	Nenhum registro encontrado
	Xpert BCR-ABL Ultra, GeneXpert Dx System, GeneXpert Infinity-48s And GeneXpert Infinity-80 Systems	Instrumento para análise de ácidos nucleicos
	QXDx BCR-ABL %IS Kit For Use On The QXDx AutoDG DdPCR System	Nenhum registro encontrado
	MRDx BCR-ABL Test, MRDx BCR-ABL Test Software	Nenhum registro encontrado
Fatores de coagulação	Invader Factor V	Nenhum registro encontrado
	Invader Factor II	Nenhum registro encontrado
	Illumina VeraCode Genotyping Test for Factor V and Factor II	Nenhum registro encontrado
	eSensor Thrombophilia Risk Test, eSensor FII-FV Genotyping Test, eSensor FII Genotyping Test, eSensor FV Genotyping Test, eSensor MTHFR Genotyping Test	Nenhum registro encontrado
	Xpert HemosIL FII & FV	Fator II de coagulação
	Verigene F5 Nucleic Acid Test	Nenhum registro encontrado
	Verigene F2 Nucleic Acid Test	Nenhum registro encontrado
	Verigene MTHFR Nucleic Acid Test	Nenhum registro encontrado
	INFINITI System	Nenhum registro encontrado
	Factor II (Prothrombin) G20210A Kit	Nenhum registro encontrado
	Factor V leiden Kit	Nenhum registro encontrado
	Invader MTHFR 677	Nenhum registro encontrado
	Invader MTHFR 1298	Nenhum registro encontrado
Coagulação, Alzheimer aparecimento tardio, doença de Parkinson, doença celíaca, deficiência de alfa-1 antitripsina, distonia primária de aparecimento precoce, deficiência de fator IX, doença de Gaucher tipo 1, deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase, hemocromatose hereditária, trombofilia hereditária	Personal genome service (PGS) genetic health risk test for hereditary thrombophilia	Nenhum registro encontrado
Câncer colorretal	Cologuard	Nenhum registro encontrado
	Therascreen KRAS RGQ PCR Kit	Mutações (gênicas, estruturais, numéricas ou aneuploidias)
	Epi ProColon®	Nenhum registro encontrado
	Cobas KRAS MUTATION TEST	Mutações (gênicas, estruturais, numéricas ou aneuploidias)
	Praxis Extended RAS Panel	Nenhum registro encontrado
	Ventana anti-mlh-1(M1) mouse monoclonal primary antibody, ventana anti-pms2 (A16-4) mouse monoclonal primary antibody, Ventana anti-msh2 (G219-1129) mouse monoclonal primary antibody, Ventana anti-msh6 (SP 93) mouse monoclonal primary antibody, Ventana anti-braf v600e (VE1) mouse monoclonal primary antibody	Nenhum registro encontrado

(Continua)

(Continuação)

Grupo de doenças	Teste diagnóstico (nome comercial registrado no FDA)[1]	Registro na Anvisa[2]
Predisposição a câncer colorretal	MUTYH-Associated Polyposis (MAP)	Nenhum registro encontrado
Fibrose cística	Illumina MiSeqDx Cystic Fibrosis Clinical Sequencing Assay	Nenhum registro encontrado
	Illumina MiSeqDx Cystic Fibrosis 139-Variant Assay	Nenhum registro encontrado
	xTAG Cystic Fibrosis 60 Kit v2, xTAG Data Analysis Software (TDAS) CFTR	Nenhum registro encontrado
	xTAG Cystic Fibrosis 39 Kit v2	Nenhum registro encontrado
	eSensor CF Genotyping Test	Nenhum registro encontrado
	xTAG Cystic Fibrosis 60 Kit v2	Nenhum registro encontrado
	xTAG Cystic Fibrosis 39 Kit v2	Nenhum registro encontrado
	Verigene CFTR and Verigene CFTR PolyT Nucleic Acid Tests	Nenhum registro encontrado
	InPlex CF Molecular Test	Nenhum registro encontrado
	Cystic Fibrosis Genotyping Assay	Nenhum registro encontrado
	Tag-It Cystic Fibrosis Kit	Nenhum registro encontrado
	eSensor Cystic Fibrosis Carrier Detection System	Nenhum registro encontrado
Enzimas de metabolização de drogas	xTAG CYP2D6 Kit v3	Citocromo p450
	Spartan RX CYP2C19 Test System	Nenhum registro encontrado
	Verigene CYP2C 19 Nucleic Acid Test	Nenhum registro encontrado
	INFINITI CYP2C19 Assay	Nenhum registro encontrado
	Invader UGT1A1 Molecular Assay	Nenhum registro encontrado
	Roche AmpliChip CYP450 microarray	Citocromo p450
	eSensor Warfarin Sensitivity Saliva Test	Nenhum registro encontrado
	eQ-PCR LC Warfarin Genotyping kit	Nenhum registro encontrado
	eSensor Warfarin Sensitivity Test and XT-8 Instrument	Nenhum registro encontrado
	Gentris Rapid Genotyping Assay – CYP2C9 & VKORCI	Nenhum registro encontrado
	INFINITI 2C9 & VKORC1 Multiplex Assay for Warfarin	Nenhum registro encontrado
	Verigene Warfarin Metabolism Nucleic Acid Test and Verigene System	Nenhum registro encontrado
	XTAG CYP2C19 KIT V3	Nenhum registro encontrado
Transplante cardíaco	AlloMap Molecular Expression Testing	Nenhum registro encontrado
Doenças hematológicas malignas	MLL (KMT2A) breakapart FISH probe kit; AML1 (RUNX1) breakapart FISH probe kit, P53 (TP53) deletion FISH probe kit; EVI1 (mecom) breakapart FISH probe kit, DEL(20q) deletion FISH probe kit; AML1/ETO (RUNX1/RUNXIT1) translocation, dual fusi, CBFB (CBFB)/MYH11 translocation, dual fusion FISH probe kit, DEL(5Q) deletion FISH probe kit; DEL(7q) deletion FISH probe kit	Nenhum registro encontrado
Trombofilia hereditária	Impact DX factor V leiden and factor II genotyping test	Nenhum registro encontrado
Melanoma	Roche cobas DNA Sample Preparation Kit, COBAS 4800 BRAF V600 mutation test	Tampões, diluentes e demais soluções para análise laboratorial
	THXID-BRAF kit	Nenhum registro encontrado

(Continua)

(Continuação)

Grupo de doenças	Teste diagnóstico (nome comercial registrado no FDA)[1]	Registro na Anvisa[2]
Mieloma múltiplo/leucemia linfoblástica aguda	Adaptive biotechnologies clonoseq assay	Nenhum registro encontrado
Síndrome mielodisplásica/ doença mieloproliferativa	Fluorescence in situ hybridization, platelet-derived growth factor receptor, beta polypeptide (pdgfrb), rearrangement	Nenhum registro encontrado
Doença mieloproliferativa/ policitemia vera	Ipsogen JAK2 RGQ PCR Kit	Nenhum registro encontrado
Carcinoma de pulmão de células não pequenas	Vysis ALK break apart FISH probe kit	Imuno-histoquímica – marcadores de carcinomas em geral
	Cobas EGFR mutation test v2	Mutações (gênicas, estruturais, numéricas ou aneuploidias)
	Therascreen EGFR RGQ PCR KIT	Mutações (gênicas, estruturais, numéricas ou aneuploidias)
	Oncomine Dx Target Test	Nenhum registro encontrado
Câncer de ovário	BRACAnalysis CDx	Nenhum registro encontrado
	FoundationFocus CDxBRCA	Nenhum registro encontrado
Reports farmacogenéticos	23andMe personal genome service (PGS) pharmacogenetic reports	Nenhum registro encontrado
Plataformas, sistemas de imageamento e reagentes	Illumina MISEQDX platform	Nenhum registro encontrado
	MISEQDX universal kit 1.0	Nenhum registro encontrado
	Duet system	Nenhum registro encontrado
Câncer de próstata	NADiA ProsVue	Nenhum registro encontrado
	PROGENSA PCA3 Assay	Nenhum registro encontrado
Imunodeficiência severa combinada	PerkinElmer Enlite TREC Test System	Círculos excisados de receptores de linfócitos T (TREC)
Tecido de origem	Pathwork Tissue of Origin Test Kit – FFPE	Nenhum registro encontrado
	Pathwork Tissue of Origin Test	Nenhum registro encontrado
	Tissue of Origin Test Kit – FFPE	Nenhum registro encontrado
Perfil tumoral	MSK-IMPACT (Integrated Mutation Profiling Of Actionable Cancer Targets): A Hybridization-Capture Based Next Generation Sequencing Assay	Nenhum registro encontrado
	FoundationOne CDx	Nenhum registro encontrado
	Myriad myChoice CDx	Nenhum registro encontrado
Câncer urotelial	Therascreen FGFR RGQ RT-PCR Kit	Mutações (gênicas, estruturais, numéricas ou aneuploidias)

Elaboração das autoras.

Notas: [1] Última consulta realizada em 3 de dezembro de 2019 no site da FDA, disponível em: <https://www.fda.gov/medical-devices/vitro-diagnostics/nucleic-acid-based-tests>.

[2] No site da Anvisa, foi inserido em "nome do produto" o nome tal qual listado pelo FDA e, caso não encontrado, variações de partes do nome foram inseridas. A pesquisa foi realizada em dezembro de 2019. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/saude/ >.

Ipea – Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada

Assessoria de Imprensa e Comunicação

EDITORIAL

Coordenação
Reginaldo da Silva Domingos

Supervisão
Carlos Henrique Santos Vianna

Revisão
Bruna Oliveira Ranquine da Rocha
Carlos Eduardo Gonçalves de Melo
Elaine Oliveira Couto
Lis Silva Hall
Mariana Silva de Lima
Marlon Magno Abreu de Carvalho
Vivian Barros Volotão Santos
Laysa Martins Barbosa Lima (estagiária)

Editoração
Aline Cristine Torres da Silva Martins
Mayana Mendes de Mattos
Louise de Freitas Sarmento (estagiária)

Capa
Danielle de Oliveira Ayres
Flaviane Dias de Sant'ana

Projeto Gráfico
Renato Rodrigues Bueno

The manuscripts in languages other than Portuguese published herein have not been proofread.

Livraria Ipea

SBS – Quadra 1 - Bloco J - Ed. BNDES, Térreo.
70076-900 – Brasília – DF
Fone: (61) 2026-5336

Correio eletrônico: livraria@ipea.gov.br

Composto em adobe garamond pro 12/16 (texto)
Frutiger 67 bold condensed (títulos, gráficos e tabelas)
Rio de Janeiro-RJ

Missão do Ipea
Aprimorar as políticas públicas essenciais ao desenvolvimento brasileiro por meio da produção e disseminação de conhecimentos e da assessoria ao Estado nas suas decisões estratégicas.

ipea Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada

MINISTÉRIO DA
ECONOMIA

PÁTRIA AMADA
BRASIL
GOVERNO FEDERAL

ISSN 1415-4765