

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO FACULDADE
DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA-BIOQUÍMICA

KAREN RICHARDE DOS SANTOS

Avaliação do acesso e incorporação de painéis genéticos para direcionar terapias oncológicas
no SUS

São Paulo

2024

KAREN RICHARDE DOS SANTOS

Avaliação do acesso e incorporação de painéis genéticos para direcionar terapias oncológicas
no SUS

Trabalho de Conclusão de Curso de
Farmácia-Bioquímica da Faculdade de
Ciências Farmacêuticas da Universidade de
São Paulo.

Orientador: Prof. Dr. João Paulo Fabi

São Paulo
2024

RESUMO

SANTOS, K.R. Avaliação do acesso e incorporação de painéis genéticos para direcionar terapias oncológicas no SUS. 2024. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica - Faculdade de Ciências Farmacêuticas - Universidade de São Paulo, São Paulo, 2024.

Palavras-chave: Painéis genéticos. Sequenciamento de Nova Geração. Teste moleculares. Acesso. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC).

INTRODUÇÃO: Em um contexto de aumento da incidência de câncer no Brasil, a incorporação de novas tecnologias no Sistema Único de Saúde (SUS) que permitam um diagnóstico mais rápido e preciso da doença se torna imprescindível. Identificar as características genéticas de um tumor podem gerar informações genéticas que permitam a equipe clínica tomar decisões terapêuticas direcionadas a fim de maximizar o tratamento possibilitando uma melhor evolução clínica. Os painéis genéticos fundamentados na tecnologia de Sequenciamento de Nova Geração (NGS) podem ser uma ferramenta importante no contexto da promoção da oncologia de precisão. **OBJETIVO:** Avaliar a importância e os desafios da incorporação na CONITEC dos painéis genéticos baseados em NGS para identificação de marcadores oncológicos visando melhorar o direcionamento terapêutico e aumento da acurácia de políticas públicas em oncologia no SUS. **MATERIAIS E MÉTODOS:** O presente trabalho é um estudo exploratório descritivo e retrospectivo que avaliou artigos científicos em bases de dados PubMed, Web of Science, Scielo, Lilacs, Scopus e Google Acadêmico, no período de 2012 a 2024. Foram usadas combinações das seguintes palavras-chave em português e inglês: “medicina de precisão”, “oncologia”, “testes moleculares”, “painéis genéticos”, “NGS” e “acesso”. Também foram coletadas informações complementares em sites relevantes como DATASUS, INCA, Observatório de Oncologia e CONITEC para entender a incidência de câncer, o processo de incorporação de tecnologias em saúde e o panorama tecnológico em oncologia no Brasil. **RESULTADOS:** A situação atual de diagnóstico oncológico é de grande intervalo de tempo para os resultados de exames histológicos e citológicos, com discrepância nas análises de cada região, se observa um menor número de exames na região Norte e Nordeste. Em relação às solicitações de incorporação de tecnologia há uma grande número de terapias alvo sendo solicitadas e incorporada na CONITEC, entretanto não há um número considerável de testes moleculares para auxiliar na escolha dessa terapia. **CONCLUSÃO:** Há necessidade de tecnologias complementares aos exames oncológicos tradicionais que auxiliem a analisar características moleculares do tumor de forma mais rápida como os painéis genéticos, tecnologias como essa precisam ser mais incorporadas pela CONITEC para auxiliar na escolha do tratamento para o paciente e também ajudar a entender a necessidade da população brasileira. Existem desafios a serem enfrentados para a incorporação e acesso a tecnologia de NGS na estrutura atual do SUS, porém já existem instituições com infraestruturas que podem iniciar a implementação dessa tecnologia que tem o potencial de melhorar o tratamento oncológico oferecido no SUS.

ABSTRACT

SANTOS, K.R. **Evaluation of access and incorporation of genetic panels to guide oncological therapies in the SUS.** 2024. Undergraduate Thesis in Pharmacy-Biochemistry - Faculty of Pharmaceutical Sciences - University of São Paulo, São Paulo, 2024.

Keywords: Genetic panels. Next-Generation Sequencing. Molecular tests. Access. National Committee for Health Technology Incorporation (CONITEC).

INTRODUCTION: In the context of increasing cancer incidence in Brazil, the incorporation of new technologies in the Unified Health System (SUS) that allow for quicker and more precise disease diagnosis becomes essential. Identifying the genetic characteristics of a tumor can provide genetic information that enables the clinical team to make targeted therapeutic decisions, thereby maximizing treatment and improving clinical outcomes. Genetic panels based on Next-Generation Sequencing (NGS) technology can be an important tool in promoting precision oncology. **OBJECTIVE:** To evaluate the importance and challenges of incorporating NGS-based genetic panels in CONITEC for the identification of oncological markers, aiming to improve therapeutic direction and increase the accuracy of public oncology policies in the SUS. **MATERIALS AND METHODS:** This study is an exploratory, descriptive, and retrospective analysis that evaluated scientific articles from databases such as PubMed, Web of Science, Scielo, Lilacs, Scopus, and Google Scholar, from 2012 to 2024. Combinations of the following keywords in Portuguese and English were used: “precision medicine”, “oncology”, “molecular tests”, “genetic panels”, “NGS”, and “access”. Additional information was collected from relevant websites such as DATASUS, INCA, Oncology Observatory, and CONITEC to understand cancer incidence, the technology incorporation process in healthcare, and the technological landscape in oncology in Brazil. **RESULTS:** The current situation of oncological diagnosis shows a long interval for histological and cytological exam results, with regional discrepancies, and fewer exams observed in the North and Northeast regions. Regarding technology incorporation requests, there is a large number of targeted therapies being requested and incorporated by CONITEC; however, there is not a significant number of molecular tests to aid in the choice of these therapies. **CONCLUSION:** There is a need for complementary technologies to traditional oncological exams that help analyze the molecular characteristics of tumors more quickly, such as genetic panels. These technologies need to be more widely incorporated by CONITEC to aid in treatment selection for patients and to better understand the needs of the Brazilian population. Challenges exist for the incorporation and access to NGS technology in the current SUS structure, but some institutions already have the infrastructure to begin implementing this technology, which has the potential to improve the oncological treatment offered by the SUS.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Imagen 1 -	Fluxograma da criação da CONITEC.....	14
Imagen 2 -	Combinação de palavras chaves para seleção de artigo.....	18
Imagen 3 -	Taxa de mortalidade na população brasileira causada por câncer em 2022	20
Imagen 4 -	Fluxo de análise dos artigos selecionados.....	30
Imagen 5 -	Mapeamentos dos centros de genética, UNACONs e CACONs....	42
Gráfico 1 -	Taxa de mortalidade na população brasileira causada por câncer...	19
Gráfico 2 -	Intervalo de tempo e resultado do exame histopatológico por Estados (2013-2024).....	21
Gráfico 3 -	Intervalo de tempo do exame citológico por Estados (2013-2024).	23

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Vantagens e desvantagens do painel genético, WES e WGS.....	12
Tabela 2 -	Tipos de solicitações avaliadas pela CONITEC.....	15
Tabela 3 -	Terapias-alvo incorporadas na CONITEC (2012-2024).....	24
Tabela 4 -	Procedimentos molecular incorporados na CONITEC (2012-2024)	26
Tabela 5 -	Terapias-alvo incorporadas na CONITEC (2012-2024).....	27
Tabela 6 -	Conteúdo central dos artigos selecionados para o estudo.....	31

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANS	Agência Nacional de Saúde Suplementar
ATS	Avaliação de Tecnologia em Saúde
AVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CITEC	Comissão de Incorporação Tecnológica em Saúde
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologia
CNPq	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
CNS	Conselho Nacional de Saúde
CNV	Copy number variation
DAF	Departamento de assistência farmacêutica
DECIT	Departamento de Ciência e Tecnologia
DES	Departamento de Economia em Saúde
INCA	Instituto Nacional do Câncer
InDels	Insertion-Deletion
FISH	Fluorescent in situ hybridisation
NCI	National Cancer Institute
NGS	Next-Generation Sequencing
MS	Ministério da Saúde
PCDT	protocolo clínico e diretrizes terapêuticas
PCR	Polymerase Chain Reaction
PNGTS	Política Nacional de Gestão de Tecnologia em Saúde

RT-PCR	Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction
REBRATS	Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologia em Saúde
REFORSUS	Reforço à Reorganização do Sistema Único de Saúde
SAES	Secretaria de Atenção Especializada à Saúde
SAS	Secretaria de Atenção à Saúde
SBGM	Sociedade Brasileira de Genética Médica
SBOC	Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica
SECTICS	Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde
SCTIE	Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos
SNV	Single Nucleotide Variation
SUS	Sistema Único de Saúde
WES	Whole Exome Sequencing
WGS	Whole Genome Sequencing
WHO	World Health Organization

SUMÁRIO

RESUMO.....	3
ABSTRACT.....	4
1. INTRODUÇÃO.....	10
2. OBJETIVOS.....	17
3. MATERIAL E MÉTODOS.....	17
4. RESULTADOS.....	18
5. DISCUSSÃO.....	33
5.1 Cenário oncológico no Brasil: Aspectos epidemiológicos.....	33
5.2 Processo de incorporação de tecnologias em saúde pela CONITEC.....	33
5.3 Benefícios e Importância dos painéis genéticos na realidade oncológica brasileira.....	37
5.4 Capacidade do SUS em incorporar teste genéticos.....	41
5.5 Desafios da incorporação de painéis genéticos de NGS no Brasil.....	42
6. CONCLUSÃO.....	44
7. REFERÊNCIAS.....	45

1. INTRODUÇÃO

A medicina personalizada foi definida em 1999 por Robert Langreth e Michael Windholz, e trouxe à tona a necessidade de tratamentos adequados para cada paciente, colocando em dúvida o conceito de “uma abordagem que se enquadra para todos” (do inglês *one-size-fits-all*) (MORAES, 2023; MORGANTI *et al.*, 2019). O termo foi reforçado em outras publicações, e incluído no glossário de várias instituições importantes da área oncológica como o *National Cancer Institute* (NCI), que define a medicina personalizada como:

Uma forma de medicina que utiliza informações sobre os genes, proteínas, meio ambiente e estilo de vida de uma pessoa para prevenir, diagnosticar ou tratar doenças. No câncer, a medicina de precisão utiliza informações específicas sobre o tumor de uma pessoa para ajudar a fazer um diagnóstico, planejar o tratamento, descobrir se o tratamento está funcionando bem ou fazer um prognóstico. A medicina de precisão também pode ser usada para ajudar a determinar o risco de uma pessoa desenvolver certos tipos de câncer (...).

Como indicado na definição da NCI, as informações de genes mutações e de proteínas tumorais podem ser usadas para definir o melhor tipo de tratamento, mas também essas informações específicas podem ajudar a identificar pessoas com maior risco de desenvolvimento de neoplasias, sendo assim possível direcionar pacientes oncológicos de modo a definir uma terapia mais eficiente e evitar intervenções dispendiosas ou ineficientes, que podem gerar efeitos adversos prejudiciais (FERREIRA, C. G. *et al.*, 2016; MORAES, 2023). O câncer é originado de mutações genéticas, que se iniciam, são promovidas e se propagam. Essas mutações são cumulativas em elementos chaves, os chamados proto-oncogenes, que ao sofrerem mutações se transformam em oncogenes ou onco-supressores, que são capazes de promover um ganho de função, que promove a proliferação descontrolada de células, ou são genes que perdem a sua capacidade de suprimir a proliferação celular, respectivamente (ROBBINS *et al.* 2014; VOGELSTEIN *apud* MORGANTI *et al.*, 2019).

As mutações gênicas também são classificadas como biomarcadores, que são quaisquer indicadores biológicos que podem ser medidos e usados para avaliar processos normais ou patológicos ou respostas a terapias farmacológicas (CALDERON-APARICIO, ORUE, 2019). Os biomarcadores podem ser classificados como: (1) Biomarcadores de diagnósticos que são usados para identificar uma patologia; (2) Biomarcadores preditivos que apontam para a probabilidade de eficácia de uma terapia; (3) Biomarcadores de prognóstico que avaliam estágios da doença e permitem avaliar a progressão terapêutica; (4)

Biomarcadores de prevenção e identificação do risco de desenvolvimento de uma patologia (KALIA *apud* CALDERON-APARICIO, ORUE, 2019). Esses tipos de biomarcadores têm grande valor dentro da oncologia, ao permitir que mutações germinativas possam indicar o risco de desenvolvimento de neoplasias, e mutações somáticas, que quando em evolução permitem identificar quais terapias são apropriadas para as características oncológicas do tipo de tumor em progressão (FERREIRA, C. G. *et al.*, 2016). É por isso que dentro da medicina de precisão se faz importante não só a existência de terapias-alvo para cânceres, mas também se faz necessário tecnologias genéticas de diagnóstico que garantem que o direcionamento terapêutico seja o mais adequado.

Em diversos países são comumente usados os testes de gene único para diagnóstico de oncogenes, utilizando técnicas de Reação em Cadeia da Polimerase (*Polymerase Chain Reaction* - PCR), espectrometria de massa e Hibridização *In Situ* por fluorescência (*Fluorescent in situ hybridisation* - FISH), por conta das técnicas apresentarem um tempo de resposta rápido, menor custo e fácil interpretação dos resultados (BROWN, N. A.; ELENITOBA-JOHNSON, K. S. J, 2020; MASCARENHAS, E. *et al.*, 2020; THOMAS, F. *et al.*, 2014). Entretanto, com o avanço das pesquisas em oncologia mais biomarcadores foram identificados para diferentes tipos de mutações, o que tornou a análise de gene único mais dispendioso em termos de tempo e custo, além de apresentar informações genéticas restritas aos genes selecionados (HYNES, S. O. *et al.*, 2017). Em um contexto clínico, a abordagem de múltiplos genes se faz relevante, por isso as tecnologias de sequenciamento, mais especificamente o Sequenciamento de Nova Geração (*Next-Generation Sequencing* - NGS), passam a ter um valor clínico relevante pela sua capacidade de analisar diferentes genes em uma única análise (COLOMER, R. *et al.*, 2023; LUTHRA, R. *et al.*, 2015). O NGS consiste no sequenciamento massivo de ácidos nucléicos em paralelo, o qual possui maior sensibilidade na detecção de variantes de baixa frequência, tempos de resposta mais rápido para grandes volumes de amostra e menor custo de sequenciamento (PAOLILLO e FORTINA, 2016; ZHONG *et al.*, 2021). Devido ao fato do câncer, de uma maneira geral, consistir em uma malignidade cujo tumor é um tecido heterogêneo, o entendimento do perfil molecular do tumor é fundamental para identificar biomarcadores que orientem decisões terapêuticas, possibilitando que a oncologia de precisão, vertente da medicina de precisão, se torne realidade (MALONE *et al.*, 2020).

Existem várias abordagens no contexto de NGS: sequenciamento completo do exoma (*Whole Exome Sequencing* - WES), sequenciamento completo do genoma (*Whole Genome Sequencing* - WGS) e painéis genéticos. A escolha de uma dessas abordagens depende de

diversos fatores como a aplicabilidade (pesquisa ou clínica), resultados que se procura, eficiência da técnica e custos (KAMPS *et al.*, 2017; MALONE *et al.*, 2020). As abordagens WES e o WGS procuram encontrar variações em proteínas e variações no genoma, respectivamente. Ou seja, o intuito é produzir uma grande quantidade de informações para a compreensão das características biológicas de um determinado câncer exigindo uma maior capacidade de armazenamento e um conhecimento mais aprofundado de bioinformática para o entendimento dos resultados, sendo, portanto, mais bem aplicadas em pesquisa translacional (PAOLILLO e FORTINA, 2016; MALONE *et al.*, 2020). Por outro lado, os painéis genéticos possuem uma maior aplicabilidade dentro da prática clínica, pois proporcionam maior profundidade de cobertura de áreas gênicas clinicamente relevantes como, por exemplo, variações de número de cópias (*Copy Number Variation - CNVs*), variantes de nucleotídeo único (*Single Nucleotide Variation - SNVs*), inserções e deleções (InDels), translocações e fusões de múltiplos genes, exigindo uma bioinformática mais simples para a interpretação dos resultados (PAOLILLO e FORTINA, 2016; MALONE *et al.*, 2020; SURREY *apud* ZHONG *et al.*, 2021, p. 6). Os painéis genéticos podem ser pré-projetados ou personalizados, permitindo a seleção das regiões desejadas para a verificação de mutações e a identificação dos biomarcadores mais relevantes ao tumor. Dessa forma, essa informação pode ser vinculada aos medicamentos alvo já disponíveis ou em fase de pesquisa clínica (SAITO, MOMMA e KONO, 2018).

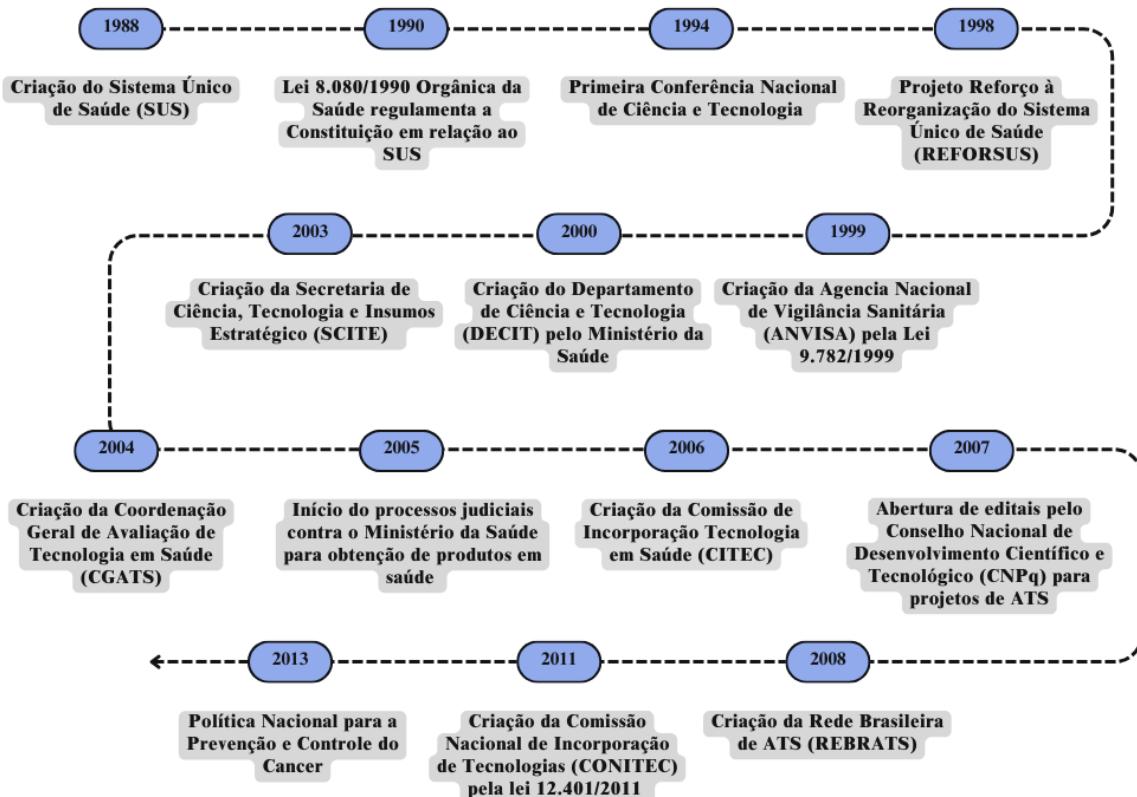
Tabela 1 - Vantagens e desvantagens do painel genético, WES e WGS

Tipo de sequenciamento	Vantagens	Desvantagens
Painel genético	Análise direcionada para regiões de interesse Maior profundidade de cobertura Baseado em hipóteses presentes na literatura Armazenamento de dados gerenciáveis Otimizado para DNA de baixa qualidade (ex. FFPE)	Não é adequado para descoberta genética
WES	Investigação de regiões codificadoras de proteína Econômico dependendo da quantidade de amostra a analisar Descoberta genética Maior profundidade de cobertura em relação ao WGS	Alta qualidade de amostra necessária Dificuldade em identificar variações estruturais
WGS	Abrangência Detecção de todas as variantes presentes em um genoma Detecção estruturais e CNVs Descoberta de genes	Menor profundidade de cobertura Maior complexidade de dados Alta qualidade de amostra necessária

Fonte: Adaptado de Paolito (2016).

O estabelecimento da Avaliação de Tecnologia em Saúde (ATS) é um processo fundamental para a tomada de decisão de incorporação de novas tecnologias em saúde. A ATS pode ser definida como uma ferramenta de pesquisa que examina as consequências de incorporação, na vida real da população e em curto e longo prazo, de tecnologias com ótima relação custo-benefício, e que gerem evidências de segurança e eficácia para os pacientes que utilizarem essas tecnologias (GUIMARÃES, 2014). Assim, a ATS tem o objetivo de auxiliar os gestores em saúde na tomada de decisão baseada em informações científicas robustas para incorporação de tecnologias que tenha um real valor clínico para a população com custos adequados para o sistema de saúde (MORAES, 2023; Organização Mundial da Saúde (*World Health Organization - WHO*) *apud* LIMA, BRITO, ANDRADE, 2019).

No Brasil, a criação da ATS, segundo Guimarães (2020) e Novaes e Elias (2020), se inicia com a criação da Lei Orgânica da Saúde em 1990 que passa a regulamentar o Sistema Único de Saúde (SUS) e com a primeira Conferência Nacional de Ciência e Tecnologia em 1994. Já em 1998, as primeiras iniciativas do Ministério da Saúde (MS) para a avaliação de tecnologia passam a ser estabelecidas através de projetos como do Reforço à Reorganização do Sistema Único de Saúde (REFORSUS). Nos anos 2000, houve a criação do Departamento de Ciência e Tecnologia (DECIT) no MS, e esse departamento foi responsável pelas primeiras tentativas de avaliação tecnológica de medicamentos de alto custo. Em 2003, ocorre a criação da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE), que passa a coordenar o DECIT, o Departamento de Assistência Farmacêutica (DAF) e o Departamento de Economia em Saúde (DES), sendo que a secretaria também passa a implementar e a disseminar o uso da ATS no SUS. Em 2005, o Conselho Nacional de Saúde e a Comissão Intergestores Tripartite aprovaram a proposta para a Política Nacional de Gestão de Tecnologia em Saúde (PNGTS). No ano seguinte é criada a Comissão de Incorporação Tecnológica em Saúde (CITEC) dentro do âmbito da Secretaria de Atenção à Saúde (SAS), essa comissão é um esboço do que será a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologia (CONITEC). No ano de 2007 ocorrem os primeiros editais para projetos de ATS associados ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq). Em 2008, a CITEC passa a ser gerida pela SCTIE, e é implementada uma Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologia em Saúde (REBRATS), que tem o intuito de promover ações entre as instituições acadêmicas e os serviços de saúde de modo a produzir informações científicas para a tomada de decisão de incorporação de tecnologias no SUS. Em 2011, é estabelecida a sanção da Lei 12.401 referente a criação da CONITEC a partir da CITEC.

Imagen 1 – Fluxograma da criação da CONITEC

Fonte: Autora (2024).

A partir da vigência da Lei 12.401, em conjunto com o Decreto N° 7.646 disposto ainda em 2011, estabelecem que a CONITEC passa a ser o órgão assessor do MS no processo de incorporação, exclusão ou alteração de medicamento, produto e procedimento, além de estabelecer e/ou constituir protocolo clínico e diretrizes terapêuticas (PCDT) (MARTINS e MARA, 2023). As inovações estabelecidas foram: (1) obrigatoriedade de estudos de eficácia, efetividade, segurança e impacto orçamentário como base da análise da submissão; (2) estudos fundamentados no PCDT; (3) participação da sociedade nas avaliações das solicitações por meio do Conselho Nacional de Saúde (CNS); (4) estabelecimento de prazos de análise pelo processo administrativo considerando 180 dias corridos, os quais podem ser prorrogáveis por mais 90 dias, contados da data em que o requerimento foi protocolado; (5) obrigatoriedade de consulta pública e de audiência pública (LIMA, BRITO, ANDRADE, 2019). Tais alterações tiveram o objetivo de tornar o processo de incorporação mais transparente para a população levando em consideração os seguintes critérios: segurança, eficácia, efetividade, eficiência, impacto orçamentário, ético, social e ambiental (CAMPOLINA, YUBA, COELHO, 2022). A CONITEC em 2011 foi estruturada em duas

instâncias, as quais são: a Secretaria-Executiva e o Plenário. Atualmente essa estrutura foi alterada pelo Decreto 11.161/2022 que reorganiza a comissão em: Comitê de Medicamentos; Comitê de Produtos e Procedimentos; Comitê de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas; e Secretaria-Executiva, de modo que cada comitê é responsável pela emissão de relatórios e pareceres sobre a incorporação, alteração ou exclusão de tecnologias, assessorando o Ministério da Saúde (CAETANO, R. *et al.*, 2017).

Tabela 2 - Tipos de solicitações avaliadas pela CONITEC

Tipo de Solicitação	Definição
Incorporação de nova tecnologia em saúde	Tecnologia indisponível no SUS Alteração de aspectos/apresentação do produto solicitado
Extensão de uso do produto	Nova indicação de uso de produto já aprovado no SUS Mudança de linha de tratamento, ampliação da faixa etária e/ou aumento do período de uso indicado
Manutenção	Manutenção da tecnologia para a mesma indicação para a qual já estava disponível no SUS
Restrição de uso	Restrição do grupo de pessoas que pode utilizar a tecnologia
Exclusão de indicação	Exclusão de indicação específica para o uso da tecnologia, mas mantendo as demais que foram aprovadas no SUS
Exclusão no SUS	Exclusão da tecnologia no SUS
Exclusão da Classificação Internacional da doença (CID)	Exclusão do produto/procedimento do protocolo terapêutico
Aprovação de protocolos e diretrizes	Aprovação de atualização ou de novo Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica

Fonte: Adaptado de PEREIRA, BARRETO e NEVES (2019).

A criação da CONITEC foi um marco do amadurecimento de ATS no Brasil, ao apoiar com informações científica e econômica os processos de incorporação de tecnologias a fim de reduzir a assimetria de informações sobre disponibilidade, eficácia, custo, conflito de interesse e interesse mercadológico envolvidos no sistema de saúde (CAETANO, R. *et al.*, 2017; CAMPOLINA, YUBA, COELHO, 2022; GADELHA, MARTIN, PETRAMALE, 2015). Tal criação também foi uma tentativa de mitigar o aumento de judicialização em saúde

em 2005, com destaque para medicamentos de alto custo comuns na oncologia (FILHO, PEREIRA, 2021; GADELHA, MARTIN, PETRAMALE, 2015).

Segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA) são esperados 704 mil novos caso no Brasil, para cada triênio 2023 a 2025, sendo que os principais tipos de tumores malignos em relação ao total de casos são: de pele não melanoma (31,3%), mama (10,5%), próstata (10,2%), cólon e reto (6,5%), pulmão (4,6%) e estômago (3,1%). O Observatório de Oncologia, em 2022, indicou que o câncer de mama é o principal causador de óbitos na população feminina, sendo registrados 18.123 casos de morte. Na população masculina, o câncer de próstata é o principal causador com 15.382 mortes. Em ambas as populações o câncer de traqueia, brônquio e pulmão é o segundo maior causador de morte com 12.952 e 15.213 óbitos na população feminina e masculina, respectivamente. Vale indicar que ambas as fontes destacam que o Sudeste e Sul do Brasil concentram 70% da incidência, colocando em discussão o maior acesso a diagnóstico na região.

A Política Nacional de Prevenção e Controle do Câncer instituída em 19 de dezembro de 2023 pela Lei N° 14.758 estabelece como objetivo a diminuição de incidência dos diversos tipos de câncer ao garantir acesso ao cuidado integral, contribuindo para a melhoria da qualidade de vida do paciente e levando a redução da mortalidade e incapacitação causadas pelo câncer (CAETANO, R. *et al.*, 2017). Essa política tem também o intuito de estabelecer organizações regionalizadas e descentralizadas para garantia de acesso e promoção de educação a novas tecnologias. Assim, levando em consideração o cenário de incidência de câncer da população brasileira, a incorporação de novas tecnologias em oncológicas é muito importante. Entretanto, como instituído pela Política Nacional de Prevenção e Controle do Câncer, é necessário haver uma sinergia entre diagnóstico e terapia. Atualmente se observa uma grande solicitação de terapias-alvo no SUS, porém não há incorporação de tecnologias na mesma quantidade para diagnósticos moleculares como por meio dos painéis genéticos baseados em tecnologia de NGS que conseguem identificar a nível molecular os biomarcadores que garantem a elegibilidade do paciente para essas terapias (SILVA, ELIAS, 2019). Por esse motivo se faz necessário avaliar a incorporação do NGS no SUS para diagnóstico de biomarcadores clinicamente relevante para o direcionamento terapêutico de pacientes oncológicos levando em consideração os desafios relacionados à estrutura da rede pública existente no país para garantir à população acesso a essa tecnologia permitindo tornar a oncologia de precisão uma realidade no Brasil.

2. OBJETIVOS

Avaliar a importância e aplicabilidade dos painéis genéticos baseados em NGS na identificação de biomarcadores relevantes na prática clínica oncológica e no mapeamento de mutações prevalentes na população, visando uma maior acurácia no direcionamento de políticas públicas. Além disso, analisar o processo de avaliação de incorporação de tecnologia pela CONITEC, identificando os desafios associados à incorporação e o panorama de tecnologias incorporadas no período de 2012 a 2024.

Por fim, entender o contexto atual da estrutura pública de saúde para identificar os desafios da inclusão dos painéis genéticos na prática clínica. Isso inclui a análise das dificuldades para tornar essa tecnologia acessível de forma equitativa aos pacientes, em conformidade com os princípios do SUS, e possibilitar a promoção da oncologia de precisão no sistema de saúde público do Brasil.

3. MATERIAL E MÉTODOS

O presente trabalho consiste em um estudo exploratório, descritivo, retrospectivo, de abordagem qualitativa relativo à incorporação de procedimentos oncológicos e teste moleculares para a identificação de mutações que caracterizam e promovem a elegibilidade para terapias oncológicas. Foram avaliados dados presentes no site DATASUS (<https://datasus.saude.gov.br/>), INCA (<https://www.gov.br/inca/pt-br>) e Observatório de Oncologia (<https://observatoriodeoncologia.com.br/>) para entendimento do contexto de incidência oncológica no Brasil. Também foram utilizadas as informações de incorporação de tecnologia no site da CONITEC (<http://conitec.gov.br/>), assim como textos complementares que elucidam o processo de incorporação de tecnologia.

A partir dessa análise contextual sobre oncologia e o processo de incorporação de tecnologia em saúde no Brasil, o referencial teórico partiu da estruturação de uma revisão sistemática através da coleta de artigos científicos no período de 2012 a 2024 nas bases de dados: PubMed, Web of Science, Scielo, Lilacs, Scopus e Google Acadêmico, utilizando as seguintes palavras-chave e a combinação das mesmas em português e em inglês: “medicina de precisão”, “oncologia”, “testes moleculares”, “painéis genéticos”, “sequenciamento de nova geração (NGS)”, “acesso”, “incorporação de novas tecnologia em saúde”, “SUS” e “CONITEC”.

Imagen 2 - Combinação de palavras chaves para seleção de artigos

Fonte: Autora (2024).

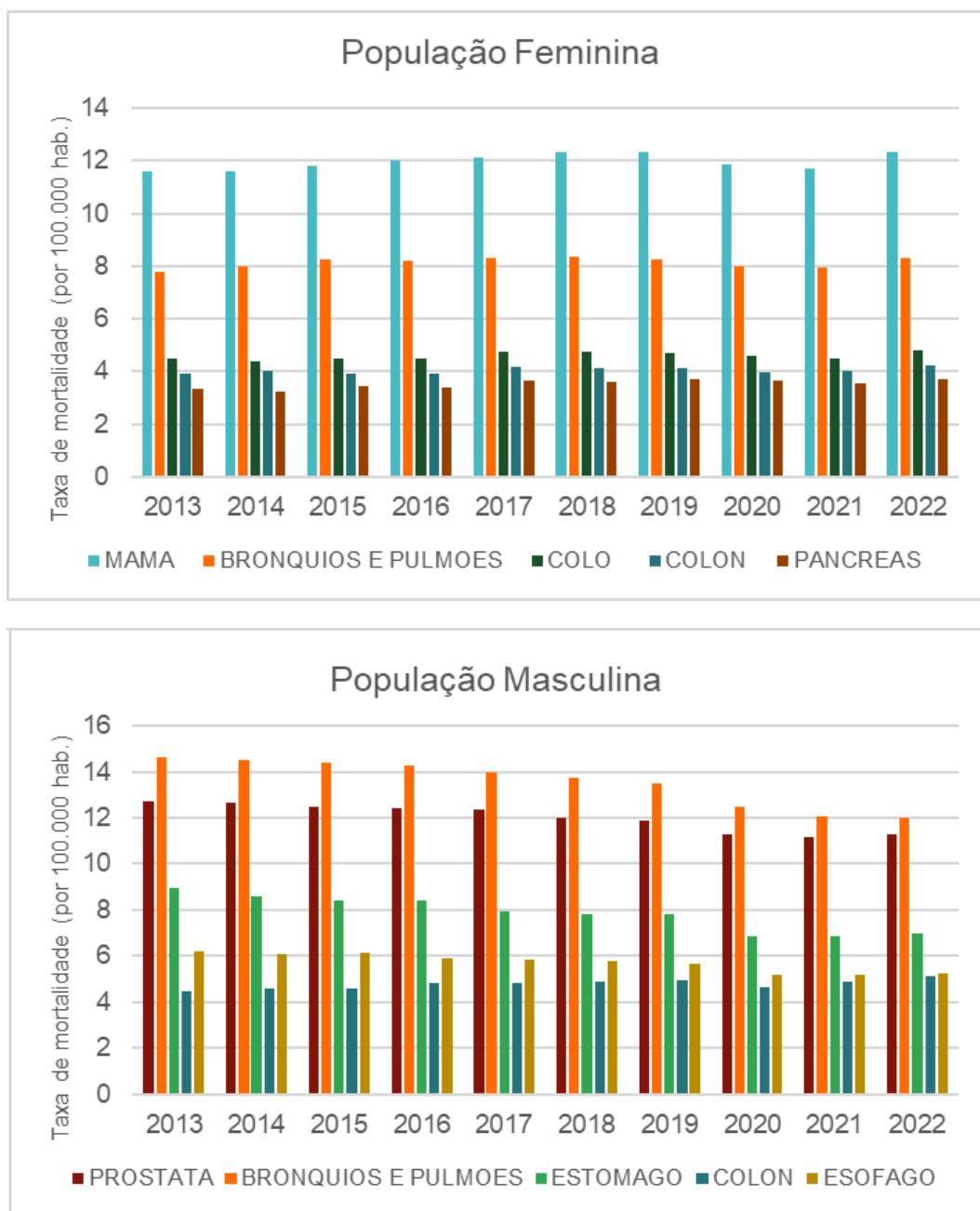
Desta forma, foi considerado como critério de inclusão o período do estudo de 2012 a 2024, e artigos que abordassem o tema central da discussão ou temas que demonstrassem sinergia com o mesmo. Foram incluídas análises críticas sobre o processo de incorporação de tecnologia, o uso de ATS para a avaliação e os desafios na incorporação de painéis moleculares na prática clínica. Considerou-se artigos de origem nacional, mas também internacional tendo conteúdos que pudessem ser aplicados ao contexto brasileiro. Foram excluídos artigos que não estivessem no período de estudo, que tivessem como objeto de análise a Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), que trouxessem uma discussão fora do tema central e que apresentassem dados não aplicáveis ao contexto brasileiro. Para a consolidação dos dados e construção de gráficos foram usados o software Excel, e para a elaboração das imagens e fluxogramas se usou a versão gratuita do programa Canva.

4. RESULTADOS

Segundo o Atlas de Mortalidade por Câncer presente no sistema DATASUS, na população feminina o tipo de câncer com maior número de óbitos é o de mama, seguido pelo câncer de brônquios e pulmão. Em 2022 foram relatados 12,33 e 8,29 óbitos causados por câncer de mama, e brônquios e pulmão para cada 100.000 habitantes, respectivamente. Na população masculina foram relatados maior mortalidade por câncer de brônquios e pulmão

seguido pelo câncer de próstata, e em 2022 registrou-se 12,03 e 11,31 óbitos por câncer de brônquios e pulmão, e próstata, respectivamente.

Gráfico 1 - Taxa de mortalidade na população brasileira causada por câncer



Fonte: Adaptado pela autora do Atlas de Mortalidade por Câncer (2022).

Tais informações divergem dos dados relatados no Observatório de Oncologia, que registra um maior número de mortes por câncer na população masculina e feminina. De acordo com essa fonte, no ano de 2022 foram relatados um total de 18.123 casos de câncer de mama, e 12.952 casos de câncer de brônquios e pulmão na população feminina, enquanto que

na população masculina foram registrados 15.382 casos de câncer de próstata, e 15.213 casos de câncer de brônquio e pulmão.

Imagem 3 - Taxa de mortalidade na população brasileira causada por câncer em 2022

MAMA 18,123	CÓLON E RETO 10,521	CÓLON DE ÚTERO 6,601	PÂNCREAS 6,043	ESTÔMAGO 4,903
		SISTEMA NERVOSO CENTRAL 4,492	OVÁRIO 3,986	LEUCEMIA 2,515
		FÍGADO E VIAS BILIARES 4,203	SEM ESPECIFI... 2,842	ÚTERO NÃO ESPECIFI... 1,684
				MIELO... MULTIP... 1,684
				ESÔFAGO 1,778
				BEXIGA 1,624

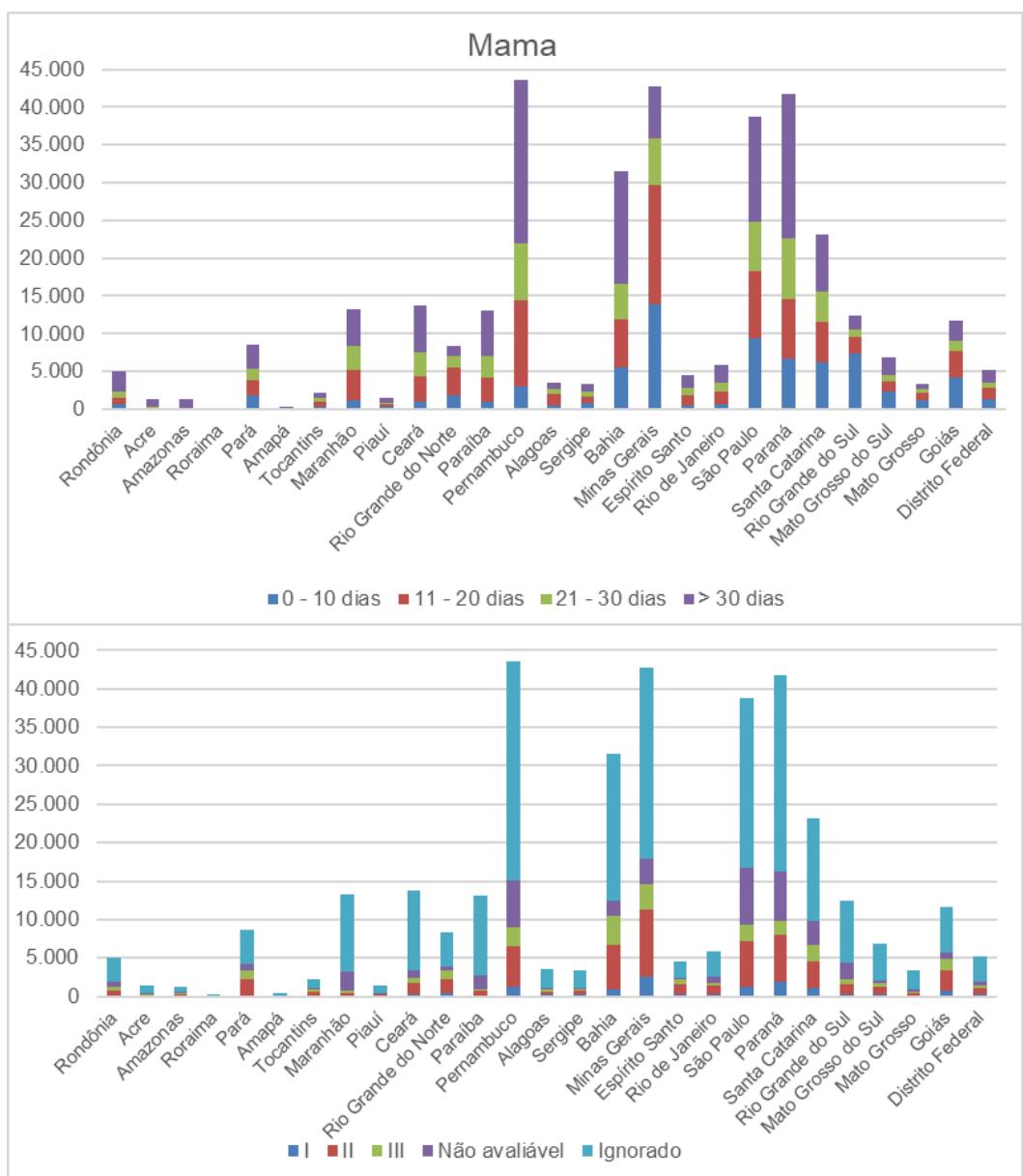
PRÓSTATA 15,382	CÓLON E RETO 10,590	ESÔFAGO 6,330	PÂNCREAS 5,926	FÍGADO E VIAS BILIARES 5,856
		SISTEMA NERVOSO CENTRAL 4,918	LARINGE 3,818	SEM ESPECIFI... 2,750
TRAQUEIA, BRÔNQUIO E PULMÃO 15,213	ESTÔMAGO 8,670	CAVIDADE ORAL 4,786	BEXIGA 3,253	LINF... NÃO HOD... 2,305
			RIM 2,286	OUTROS ÓRGÃOS DIGESTIV... MIELOMA MULTIPLOS

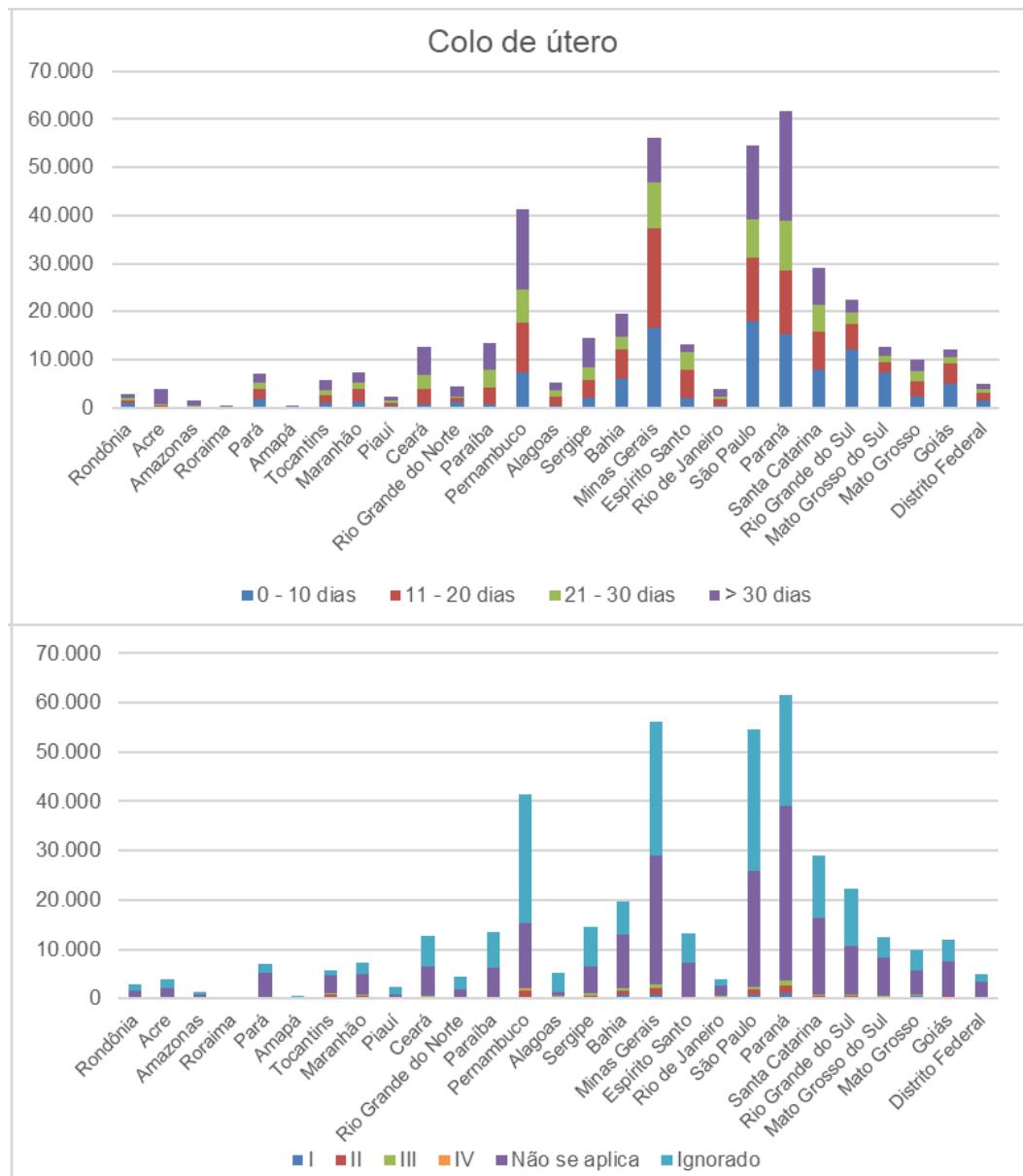
Fonte: Adaptado do Observatório de Oncologia (2022)

Em relação ao câncer de mama, nos anos de 2013 a 2024, foram registrados na base de dados SISCAN do DATASUS (Gráfico 2), um maior intervalo de tempo de resultado para os testes histológicos de mais de 30 dias nos estados de Pernambuco, Bahia, Paraná, São Paulo e Minas Gerais, estados que também foram registrados um número significativo de resultados grau histológico III, o que significa pouca diferenciação das células em estágio avançado do câncer. Vale ressaltar o dado de resultados ignorados presente na tabela que corresponde a mais da metade dos casos em cada estado, sendo mais evidente nos estados do Nordeste,

seguido por Sudeste e Sul. Em relação ao câncer de colo de útero é semelhante, devido à possibilidade de desenvolvimento simultâneo dos cânceres por mutações em um mesmo gene que afeta via celular dos dois tecidos. Porém vale ressaltar a grande quantidade de resultados “Não se aplica” e “Ignorado” para esse tipo de tumor.

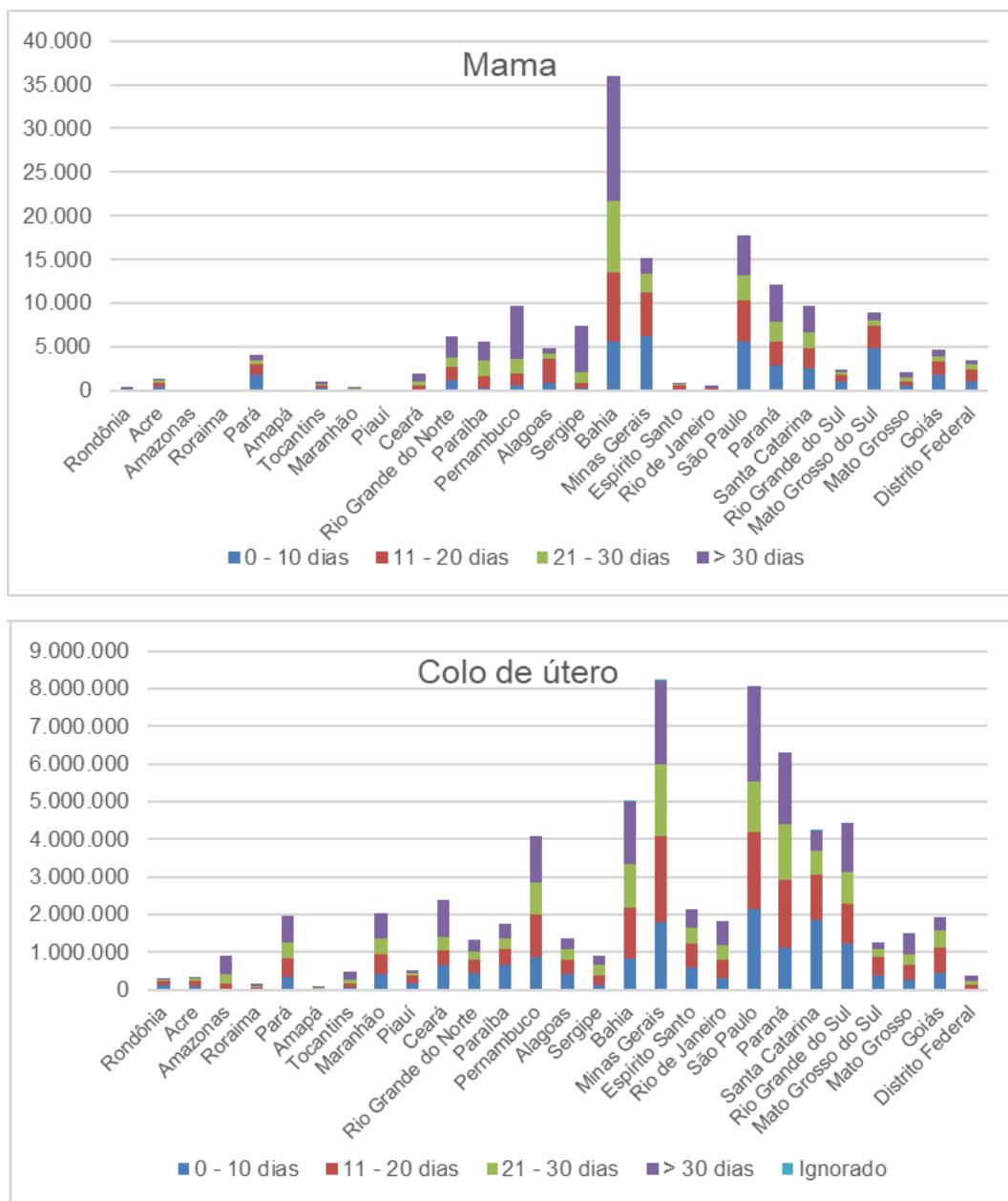
Gráfico 2 - Intervalo de tempo e resultado do exame histopatológico por estados (2013-2024)





Fonte: Adaptado de DATASUS (2024).

Em relação ao teste citiológico (Gráfico 3), observa-se um maior número de solicitações realizadas em Minas Gerais e São Paulo, em comparação aos demais estados. Dessa forma, conclui-se que há uma maior quantidade de exames realizados na região Sudeste, seguida pelas regiões Sul e Nordeste. Além disso, não há um resultado predominante de tempo de análise dos testes citopatológicos para o câncer de mama e colo de útero. Por outro lado, se observa uma grande quantidade de exames classificados como 'Ignorados' na análise de colo de útero, resultado que não é observado para o câncer de mama.

Gráfico 3 - Intervalo de tempo do exame citológico por Estados (2013-2024)

Fonte: Adaptado de DATASUS (2024).

A CONITEC em seu registro de pedidos solicitados, registrou no período de 2012 a 2024 a incorporação de 29 novos medicamentos, destes 24 são medicamentos alvo, sendo que 4 deles foram solicitados duas ou mais vezes por diferentes demandantes ou pelo mesmo demandante, mas para indicações diferentes (Tabela 1).

Tabela 3 – Terapias-alvo incorporadas na CONITEC (2012-2024)

(continua)

Nome da tecnologia	Indicação	Demandante	Data do protocolo	Data de aprovação
Trastuzumabe	Tratamento de câncer de mama inicial	Roche Diagnóstica Brasil	20 de abr. de 2012	26 de jul. de 2012
Trastuzumabe	Tratamento de câncer de mama avançado	Secretaria de Atenção à Saúde SAS/MS	10 de abr. de 2012	26 de jul. de 2012
Trastuzumabe	Tratamento de câncer de mama inicial	Secretaria de Atenção à Saúde SAS/MS	10 de abr. de 2012	26 de jul. de 2012
Cloridrato de erlotinibe	Câncer de Pulmão de células não pequenas avançado ou metastático mutação EGFR	Roche Químicos e Farmacêuticos	18 de out. de 2012	8 de nov. de 2013
Gefitinibe	Câncer de Pulmão de células não pequenas avançado ou metastático com mutação EGFR, em primeira linha	AstraZeneca do Brasil	13 de dez. de 2012	8 de nov. de 2013
Rituximabe	Linfoma Não Hodgkin de células B	Secretaria de Atenção à Saúde SAS/MS	4 de jun. de 2013	30 de dez. de 2013
Mesilato de imatinibe	Terapia adjuvante do tumor do estroma gastrointestinal	Secretaria de Atenção à Saúde SAS/MS	20 de jan. de 2014	7 de jul. de 2014
Pertuzumabe	Câncer de mama HER2 positivo metastático	Roche Químicos e Farmacêuticos	3 de out. de 2016	6 de dez. de 2017
Trastuzumabe	Câncer de mama HER2 positivo metastático	Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos SCTIE/MS	21 de mar. de 2017	3 de ago. de 2017
Malato de sunitinibe	Carcinoma renal de células claras metastático	Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica	12 de mar. de 2018	28 de dez. de 2018
Cloridrato de pazopanibe	Carcinoma renal de células claras metastático	Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica	12 de mar. de 2018	28 de dez. de 2018

Tabela 3 – Terapias-alvo incorporadas na CONITEC (2012-2024)

(continua)

Nome da tecnologia	Indicação	Demandante	Data do protocolo	Data de aprovação
Brentuximabe Vedotina	Linfoma de Hodgkin	Takeda Pharma	16 de jul. de 2018	13 de mar. de 2019
Nivolumabe	Melanoma	BristolMyers Squibb Farmacêutica	20 de out. de 2019	5 de ago. de 2020
Pembrolizumabe	Melanoma	Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica	17 de dez. de 2019	5 de ago. de 2020
Nivolumabe	Melanoma	Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica	17 de dez. de 2019	5 de ago. de 2020
Succinato de ribociclibe	Câncer de mama receptor hormonal positivo, HER2 negativo (RH+/HER2) para mulheres pós menopausa	Novartis Biociências	6 de mai. de 2021	7 de dez. de 2021
Succinato de ribociclibe	Câncer de mama receptor hormonal positivo, HER2 negativo (RH+/HER2)	Novartis Biociências	6 de mai. de 2021	7 de dez. de 2021
Succinato de ribociclibe	Câncer de mama receptor hormonal positivo, HER2 negativo (RH+/HER2) mulheres em peri ou pré-menopausa	Novartis Biociências	6 de mai. de 2021	7 de dez. de 2021
Palbociclibe	Tratamento, primeira linha, de câncer de mama avançado ou metastática	Wyeth Indústria Farmacêutica	6 de mai. de 2021	7 de dez. de 2021
Palbociclibe	Tratamento, segunda linha, de câncer de mama avançado ou metastática	Wyeth Indústria Farmacêutica	6 de mai. de 2021	7 de dez. de 2021
Trastuzumabe entansina	Tratamento adjuvante do câncer de mama HER2positivo inicial	Roche Químicos e Farmacêuticos	17 de dez. de 2021	12 de set. de 2022

Tabela 3 – Terapias-alvo incorporadas na CONITEC (2012-2024)

(continua)

Nome da tecnologia	Indicação	Demandante	Data do protocolo	Data de aprovação
Crizotinibe	Câncer de pulmão Não pequenas células	Wyeth Indústria Farmacêutica	25 de fev. de 2022	11 de mai. de 2023
Rituximabe associado à quimioterapia com fludarabina e ciclofosfamida	Leucemia linfocítica crônica	Instituto Nacional de Câncer INCA	7 de dez. de 2022	25 de jul. de 2023
Durvalumabe	Câncer de pulmão Não pequenas células	AstraZeneca do Brasil	30 de jul. de 2023	22 de abr. de 2024

Fonte: Adaptado CONITEC (2012-2024).

Em relação aos procedimentos oncológicos foram aprovadas 16 incorporações sendo que apenas 4 são fundamentadas em biologia molecular (Tabela 2). Vale ressaltar que de acordo com as informações fornecidas pela CONITEC, um deles foi incluído na lista como procedimento, mas na verdade é uma indicação terapêutica do tipo “Terapia-alvo e Imunoterapia” e o outro apresenta uma informação vaga como “Testes moleculares” para detecção de HPV em câncer de colo de útero.

Tabela 4 – Procedimentos molecular incorporados na CONITEC (2012-2024)

(continua)

Nome da tecnologia	Indicação	Demandante	Data do protocolo	Data de aprovação
Western Blot e PCR em tempo real	Leucemia/linfoma de células T do adulto associado ao HTLV1	Secretaria de Vigilância em Saúde SVS/MS	22 de abr. de 2016	6 de jun. de 2016

Tabela 4 – Procedimentos molecular incorporados na CONITEC (2012-2024)

(continua)

Nome da tecnologia	Indicação	Demandante	Data do protocolo	Data de aprovação
Terapia-alvo (vemurafenibe, dabrafenibe, cobimetinibe, trametinibe e imunoterapia (ipilimumabe, nivolumabe, pembrolizumabe)	Tratamento de primeira linha do melanoma avançado Não cirúrgico e metastático	Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde SCTIE/MS	30 de dez. de 2019	5 de ago. de 2020
RT-PCR para identificação de mutação do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR)	Tratamento de pacientes com câncer de pulmão de células Não pequenas.	Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde SECTICS	22 de mai. de 2023	7 de mar. de 2024
Testes Moleculares	Detecção de HPV e rastreamento do câncer do colo do útero	Roche Diagnóstica Brasil	2 de jun. de 2023	8 de mar. de 2024

Fonte: Adaptado CONITEC (2012-2024).

Destaca-se a predominância dos pedidos de incorporação pelo setor industrial no período 2012 a 2024, sendo que 14 das terapias-alvo são solicitações de indústrias farmacêuticas, 7 são solicitações internas do setor público de saúde e 4 são da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC). Em relação à incorporação dos procedimentos moleculares, 4 são solicitações internas do setor público e apenas uma é de origem privada da indústria farmacêutica.

Nos anos recentes, de janeiro de 2023 a julho de 2024, houve novas solicitações na CONITEC para a incorporação de medicamentos oncológicos, sendo que 15 são terapias-alvo. Em relação à fase de análise pela CONITEC, 4 estão na fase inicial de análise do pedido, 2 se encontram em consulta pública e 9 estão em processo de análise pós consulta pública (Tabela 3).

Tabela 5 - Terapias-alvo incorporadas na CONITEC (2012-2024)

(continua)

Nome da tecnologia	Indicação	Demandante	Status
Bosutinibe	Leucemia mieloide crônica (LMC) com cromossomo Philadelphia positivo (LMC Ph+) com resistência ou intolerância à terapia prévia, incluindo imatinibe.	Pfizer Brasil	Em análise
Tosilato de niraparibe monoidratado	Carcinoma de ovário com mutação BRCA, que responderam completamente/ em parte, após a conclusão da quimioterapia de primeira linha à base de platina.	GlaxoSmithKline Brasil	Em análise
Sorafenibe e lenvatinibe	Carcinoma diferenciado da tireóide localmente avançado e/ou metastático, refratário ao iodo, progressivo	SECTICS	Em análise após consulta pública
Cloridrato de Ponatinibe	Adultos com LMC de fase crônica, acelerada ou blástica.	25000.090852/20 24-97	Em análise
Nivolumabe	Carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço recidivado ou metastático (segunda linha de tratamento da doença recidivada ou metastática)	SECTICS	Em análise após consulta pública
Esquemas terapêuticos com cetuximabe ou pembrolizumabe	Carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço recidivado ou metastático	SECTICS	Em análise após consulta pública
Abiraterona, apalutamida, darolutamida e enzalutamida	Tratamento de indivíduos com câncer de próstata resistente à castração (CPRC) Não metastático e metastático em pacientes virgens de tratamento e metastático em pacientes com uso prévio de quimioterapia	Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde SECTICS	Em análise após consulta pública
Abiraterona, apalutamida, darolutamida e enzalutamida	Tratamento de indivíduos com câncer de próstata sensível à castração e metastático (CPSCm)	Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde SECTICS	Em análise após consulta pública
Rituximabe	Tratamento de pacientes com linfoma folicular assintomático, independentemente do estádio inicial	Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde SECTICS	Em análise após consulta pública

Tabela 5 - Terapias-alvo incorporadas na CONITEC (2012-2024)

(continua)

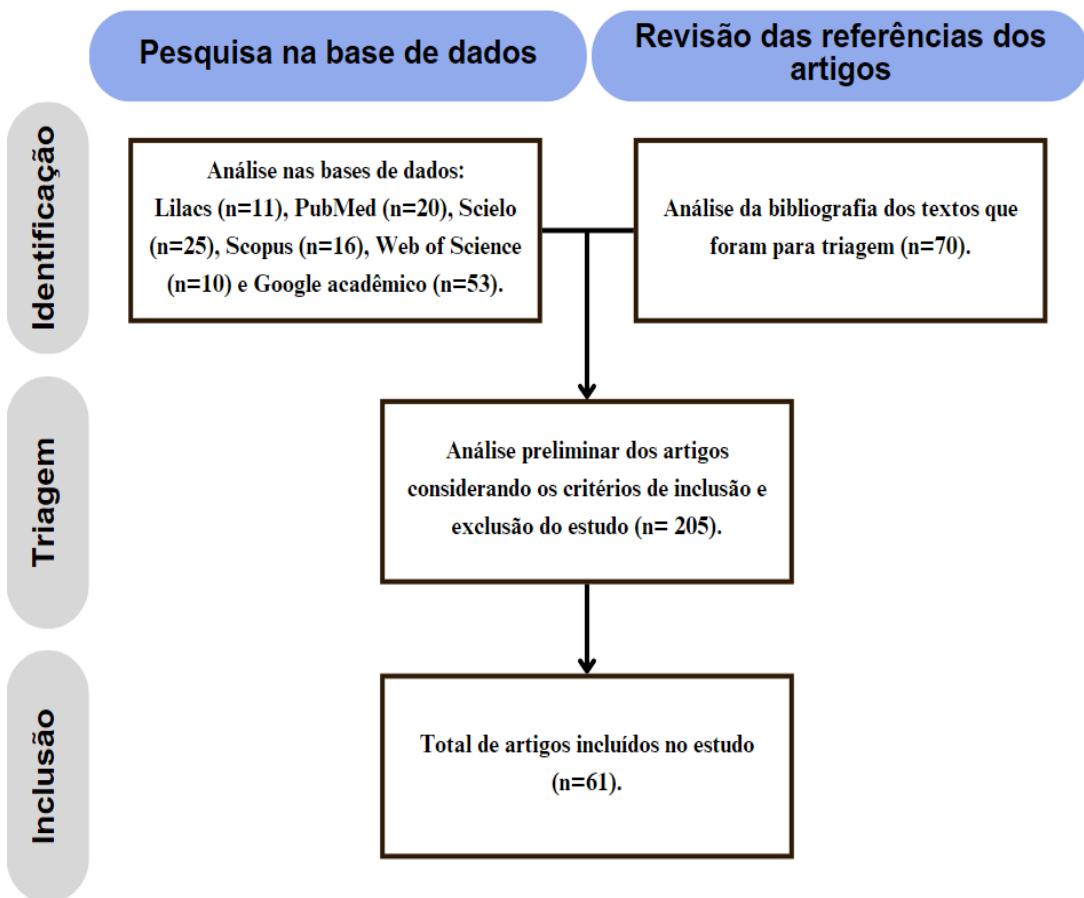
Nome da tecnologia	Indicação	Demandante	Status
Betadinutuximabe	Tratamento do neuroblastoma de alto risco previamente tratado com quimioterapia e que tenham alcançado pelo menos uma resposta parcial, seguida de terapêutica mieloablativa e transplante de células-tronco	Recordati Rare Diseases Comércio de Medicamentos	Em análise após consulta pública
Olaparibe	Tratamento de manutenção de câncer de ovário avançado recém diagnosticado com mutação BRCA	Instituto Nacional de Câncer INCA	Em análise após consulta pública
Trastuzumabe deruxtecan	Pacientes adultos com câncer de mama HER2 positivo metastático ou não ressecável, que tenham recebido um regime de tratamento baseado em antiHER2; e pacientes adultos com câncer de mama HER2 de baixa expressão (IHC 1+ ou IHC 2+/ISH) metastático ou não ressecável que tenham recebido uma terapia sistêmica prévia.	Secretaria de Atenção Especializada à Saúde SAES/MS	Em análise
Olaparibe	Tratamento de pacientes adultas com carcinoma de ovário (incluindo trompa de Falópio ou peritoneal primário), recentemente diagnosticado, seroso ou endometrioide de alto grau (grau 2 ou maior), avançado (estágio FIGO III ou IV), com mutação nos genes BRCA1/2, que respondem à quimioterapia em primeira linha, baseada em platina	AstraZeneca do Brasil	Em análise após consulta pública
Pertuzumabe e trastuzumabe em dose fixa subcutânea	Tratamento metastático de pacientes com câncer de mama HER2 positivo em primeira linha.	Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos	Em consulta pública
Pertuzumabe e trastuzumabe em dose fixa subcutânea	Tratamento neoadjuvante de pacientes com câncer de mama HER2 positivo.	Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos	Em consulta pública

Fonte: Adaptado CONITEC (2023-2024).

Por outro lado, apenas há 1 pedido de incorporação na CONITEC para o teste molecular não especificado de rastreamento de câncer de colo de útero, e esse pedido se encontra em fase de análise pós consulta pública e foi solicitado pela Secretaria de Atenção Especializada à Saúde (SAES/MS).

Com a metodologia de análise dos artigos (Imagem 4) foram coletados 11 artigos do Lilacs, 20 do Pubmed, 25 do Scielo, 16 Scopus, 10 Web of Science e 53 do Google Acadêmico. Por conta da escassez de informações referente ao tema na literatura, foi realizada uma investigação nas referências dos artigos selecionados a fim de encontrar informações mais direcionadas. Desta forma, foram encontrados 70 artigos que poderiam ser fonte de análise. A fim de fazer uma seleção mais apurada sobre o tema, os 205 artigos foram reavaliados quanto à discussão e resultados, sendo que desses apenas 61 se enquadram no critério de inclusão do estudo.

Imagen 4 - Fluxo de análise dos artigos selecionados



Fonte: Autora (2024).

Para melhor compreensão e análise na discussão foram separados os conteúdos centrais dos artigos selecionados (Tabela 6). O conteúdo mais prevalente entre os artigos foi o tema de “Desafios na incorporação do NGS na prática clínica”, seguido da “Incorporação de Tecnologias na CONITEC: Estratégias políticas e de acesso a tecnologias”. Os demais artigos tinham como foco uma abordagem complementar a esse tema principal como: “Genética e

genômica no Brasil”, “Desafios da oncologia de precisão na América Latina” e “Recomendações diagnósticas de mama e pulmão no Brasil”. Vale destacar que foram utilizados três estudos que tinham como foco a análise da incorporação de medicamentos oncológicos no SUS devido a sua abordagem mais abrangente e avaliativa sobre o processo de incorporação na CONITEC que podem ser extrapolados para a realidade da incorporação de tecnologias relacionadas a procedimentos em saúde.

Tabela 6 – Conteúdo central dos artigos selecionados para o estudo

(continua)

Quantidade de artigos	Conteúdo central	Autor	
27	Desafios na incorporação do NGS na prática clínica	ANNEMANS, L. J. P. <i>et al.</i> (2022) ASHBURY, F. D. <i>et al.</i> (2021) AUGUSTOVSKI, F. <i>et al.</i> (2024) BAYLE, A. <i>et al.</i> (2023) BENNETT, N.; FARAH, C. (2014) BOMBARD, Y.; BACH, P. B.; OFFIT, K. (2013) BROWN, N. A.; ELENITOBA-JOHNSON, K. S. J. (2020) COLOMER, R. <i>et al.</i> (2023) GAGAN, J.; VAN ALLEN, E. M. (2015) HORAK, P.; FRÖHLING, S.; GLIMM, H. (2016) HORGAN, D. <i>et al.</i> (2023) HYNES, S. O. <i>et al.</i> (2017) JOOSTEN, S. E. P. <i>et al.</i> (2016) KAMALAKARAN, S. <i>et al.</i> (2013)	LUTHRA, R. <i>et al.</i> (2015) MACKINNON A. C.; CHANDRASHEKAR D. S.; DAVID, S. I. (2023) MATEO, J. <i>et al.</i> (2022) MIRZA, M. <i>et al.</i> (2024) MITROPOULOU, C. <i>et al.</i> (2023) MORGANTI, S. <i>et al.</i> (2019) NAGAHASHI, M. <i>et al.</i> (2018) NINDRA, U. <i>et al.</i> (2023) ROYCHOWDHURY, S.; ARUL M., C. (2014) SERRATÌ, S. <i>et al.</i> (2016) STENZINGER A. <i>et al.</i> (2023) THOMAS, D. M.; HACKETT, J. M.; PLESTINA, S. (2021) THOMAS, F. <i>et al.</i> (2014)

Tabela 6 – Conteúdo central dos artigos selecionados para o estudo

(continua)

Quantidade de artigos	Conteúdo central	Autor	
15	Incorporação de Tecnologias na CONITEC: Estratégias políticas e de acesso a tecnologias	CAMPOLINA, A. G.; YUBA, T. Y.; COELHO, P. (2022) FILHO, F. M.; PEREIRA, M. C. (2021) GADELHA, M. P. (2015) GUIMARÃES, R. (2014) LIMA, S. G. G.; DE BRITO, C.; ANDRADE, C. J. C. (2019) LOPES, A. C. F.; NOVAES, H. M. D.; SOÁREZ, P. C. (2020) MARTINS, M. G.; MARA, S. (2023) MORAES, A. C. N.; STUCHI-MARIA-ENGLER, S. (2023)	NOVAES, H. M. D.; ELIAS, F. T. S. (2013) PEREIRA, V. C.; BARRETO, J. O. M.; NEVES, F. A. R. (2019) SAAR DA COSTA, R. <i>et al.</i> (2017) SILVA, H. P. DA; ELIAS, F. T. S. (2019) SOÁREZ, P. C. D. (2021) SOUZA, K. A. O.; SOUZA, L. E. P. F. (2018) YUBA, T. Y.; NOVAES, H. M. D.; SOÁREZ, P. C. (2018)
9	Genética e genômica no Brasil	ASHTON-PROLLA, P. <i>et al.</i> (2015) ASHTON-PROLLA, P.; SEUANEZ, H. N. (2016) FERREIRA, C. G. <i>et al.</i> (2016) HOROVITZ, D. D. G. <i>et al.</i> (2012)	PALMERO, E. I. <i>et al.</i> (2016) PASSOS-BUENO, M. R. <i>et al.</i> (2014) SANTOS, M. <i>et al.</i> (2019) TEMPORÃO, J. G. <i>et al.</i> (2022)
3	Desafios da oncologia de precisão na América Latina	ALVAREZ-GOMEZ, R. M. <i>et al.</i> (2021) CALDERON-APARICIO, A.; ORUE, A. (2019)	CIFUENTES, C. <i>et al.</i> (2023)
2	Testes Genéticos para análise de câncer de pulmão no Brasil	ARAUJO, L. H. <i>et al.</i> (2020)	MASCARENHAS, E. <i>et al.</i> (2020)

Tabela 6 – Conteúdo central dos artigos selecionados para o estudo

(continua)

Quantidade de artigos	Conteúdo central	Autor
2	Recomendação de diagnóstico para câncer de mama e ovário hereditário no Brasil	ACHATZ, M. I. <i>et al.</i> (2020) AZEVEDO E SILVA, G. <i>et al.</i> (2014)
3	Incorporação de medicamentos oncológicos pela CONITEC do SUS	CAETANO, R. <i>et al.</i> (2017) CAPUCHO, H. C. <i>et al.</i> (2022) RIBEIRO, T. B.; NOBRE, M. R. C.; CAMPINO, A. C. C. (2020)

Fonte: Autora (2024).

5. DISCUSSÃO

5.1 Cenário oncológico no Brasil: Aspectos epidemiológicos

O Brasil apresenta uma alta taxa de mortalidade na população brasileira, como observado pelos dados do DATASUS. Na população feminina o número de óbitos por câncer de mama e pulmão é elevado. Isso também ocorre para a população masculina para o câncer de próstata e pulmão. Uma observação que se pode realizar é a desaceleração da taxa de mortalidade do câncer de mama e a redução de óbitos no câncer de próstata. Esse cenário pode ser decorrente da Política Nacional de Prevenção e Controle do Câncer, que foi instituída em 2023. Entretanto, esses dados são relativos já que se espera um crescimento na incidência de câncer segundo o INCA.

Ainda não está bem definido as ações práticas para se alcançar os objetivos da Lei da Política Nacional de Prevenção e Controle do Câncer. Por isso é necessário um esforço público na implementação de projetos em saúde que sejam estratégicos para a detecção precoce de neoplasia, para a identificação de mutações com significado clínico para o direcionamento terapêutico de câncer em progressão e o desenvolvimento de protocolos atualizados para melhorar a conduta dos pacientes (ASHBURY, F. D. *et al.*, 2021). Desta forma, é necessário implementar tecnologias na prática clínica que permitam não só analisar características anatomo-patológicas do câncer, mas também aspectos moleculares através de tecnologias de sequenciamento como o NGS. Essas tecnologias podem ser capazes de gerar

informações sobre as mutações presentes no tumor e que possam ser usadas para o direcionamento terapêutico de forma mais rápida e eficaz. Isso se faz necessário principalmente em um contexto histórico populacional de mistura genética entre vários grupos étnicos decorrente de migrações no Brasil (ALVAREZ-GOMEZ, R. M. *et al.*, 2021; CALDERON-APARICIO, A.; ORUE, A., 2019). A compreensão da heterogeneidade genética da população é importante para a identificação dos tumores de maior risco, permitindo priorizar e racionalizar os recursos em saúde de forma mais eficiente (CALDERON-APARICIO, A.; ORUE, A., 2019).

5.2 Processo de incorporação de tecnologias em saúde pela CONITEC

O processo de incorporação de tecnologia pela CONITEC é feito através da estrutura de ATS, que emprega como critérios de avaliação: (I) revisão sistemática da literatura científica, (II) endosso críticos de evidências disponíveis, (III) necessidade e prioridades políticas da saúde da população, (IV) análise de aspectos mercadológicos e avaliação de tecnologias comparáveis, (V) validação logística da implementação da tecnologia no protocolo assistencial do SUS, (VI) efetividade, segurança, e impacto da tecnologia (CAMPOLINA, A. G.; YUBA, T. Y.; COELHO, P, 2022). Para avaliar esses aspectos são solicitados estudos de segurança, eficácia, efetividade, eficiência, de impactos orçamentários, éticos, sociais e ambientais relacionados à tecnologia submetida. Todo esse processo de análise é desenvolvido pela Secretaria-Executiva da CONITEC (CAMPOLINA, A. G.; YUBA, T. Y.; COELHO, P, 2022; GUIMARÃES, R., 2014; MARTINS, M. G.; MARA, S., 2023; SOUZA, K. A. O.; SOUZA, L. E. P. F., 2018).

A ATS tem como objetivo examinar as consequências a curto e longo prazo sobre a incorporação de uma tecnologia em saúde, de modo a promover transparência e responsabilidade no processo de decisão auxiliando os gestores de saúde na tomada de decisões coerentes e racionais que garantam ferramentas de promoção de saúde para a população (CAETANO, R. *et al.*, 2017; GUIMARÃES, R., 2014; LIMA, S. G. G.; DE BRITO, C.; ANDRADE, C. J. C. 2019). Entretanto, como relatado por Souza e Souza (2018), foi observado que os estudos de custo-efetividades eram considerados menos importantes do que os aspectos técnicos sanitários, e em alguns dos relatórios submetidos esses estudos não estavam completos. Pereira, Barreto e Neves (2019) descrevem que nem todos os estudos relataram os aspectos de eficácia, efetividade, segurança, custo, questões sociais e éticas nos relatórios. E em alguns casos a abordagem dos estudos não foi completa, como observado por Ribeiro, Nobre e Campino (2020) observaram a ausência de análises satisfatórias em estudos

de custo-efetividade, apontando erros na análise quantitativa e uma falta de análise abrangente dos dados apresentados. Isso ocorre devido à falta de padronização nos critérios de análise pela CONITEC, que não detalha como as tecnologias são avaliadas em termos da relevância de cada tipo de estudo solicitado. Em outras palavras, não existe um sistema que indique quais estudos têm maior relevância para a análise dessas tecnologias. Uma possível solução seria estabelecer critérios de pesos para cada tipo de estudo na solicitação de incorporação de novas tecnologias em saúde.

Conforme analisado por Campolina, Yuba e Coelho (2022), na área oncológica, encontram-se tecnologias de alto custo tanto para diagnóstico quanto para tratamento. A ausência de um sistema de pesos e de diretrizes claras sobre como avaliar cada tecnologia pode diminuir a transparência do processo de incorporação, que é altamente complexo. Esse processo requer a compreensão de aspectos epidemiológicos da doença, benefícios clínicos, segurança, nível de inovação, qualidade da evidência clínica, custo-efetividade e impacto orçamentário para a inclusão dessa tecnologia no sistema de saúde público. Além disso, Campolina, Yuba e Coelho (2022) indicam que o tipo de evidência solicitado pela CONITEC não é claro para tecnologias relacionadas ao câncer, sendo que os principais fatores considerados são econômicos e clínicos. No entanto, há estudos que indicam que os critérios técnicos e clínicos de efetividade e eficácia têm maior peso nas recomendações finais da CONITEC do que a análise do impacto orçamentário. Esse cenário aponta para a necessidade de uma maior transparência por parte da comissão sobre o processo decisório interno (ELIAS *apud* CAMPOLINA, A. G.; YUBA, T. Y.; COELHO, P., 2022).

No contexto de incorporação de tecnologias em oncologia, observa-se o predomínio de medicamentos em relação a procedimentos em saúde. Estudo desenvolvido de 2012 a 2015 indicou que os medicamentos foram o tipo de tecnologia mais incorporada (NUNES *et al. apud* FILHO, F. M.; PEREIRA, M. C., 2021), o que foi confirmado no estudo de Filho e Pereira (2021), e reforçado pelos dados coletados nas Tabelas 3 e 4, que indicam a incorporação de 29 medicamentos em relação a 16 procedimentos em saúde. Sendo que 24 desses medicamentos são terapias-alvo e apenas 4 procedimentos estão relacionados com testes moleculares. Ademais, há a predominância de pedidos de incorporação pela indústria farmacêutica no período de 2012 a 2024, seguida pela solicitação interna de saúde e pela SBOC, o que indica grande influência da indústria farmacêutica na incorporação de novas tecnologias no SUS, e podendo haver uma certa influência dos interesses industriais no processo de ATS.

A Consulta Pública é uma etapa importante da análise da solicitação, porque abre espaço para que a sociedade possa opinar sobre a tecnologia em análise garantindo democratização e diálogo entre o poder público e a sociedade (MARTINS, M. G.; MARA, S., 2023). Porém, segundo estudo de Lopes e colaboradores (2020), foi verificado com frequência a ausência de consulta pública nas solicitações feitas por órgãos governamentais. Yuba e colaboradores (2018) também relataram que grande parte das tecnologias solicitadas pelo setor público teve recomendações favoráveis para a incorporação, mesmo que em alguns relatórios não apresentassem todos os aspectos formais de evidência clínica e econômica. Esse processo diferenciado de acordo com a origem da solicitação coloca em risco a transparência e a equidade na avaliação das tecnologias.

O desbalanço na incorporação de medicamentos oncológicos de alto custo em relação aos procedimentos de diagnóstico destaca a necessidade de uma melhor avaliação por parte da CONITEC não só sobre a parte terapêutica, mas também sobre a necessidade de tecnologia de diagnóstico para identificar quando utilizar o medicamento. O NGS é uma tecnologia que apresenta grande potencial de uso clínico devido a sua abordagem em painéis genéticos que podem conter biomarcadores relevantes para escolher a melhor terapia disponível para o paciente, sendo portanto um diagnóstico complementar ao protocolo já estabelecido. A incorporação do NGS na CONITEC apresenta alguns desafios que precisam ser avaliados pela própria comissão. Primeiramente em relação aos demandantes da tecnologia, tendo em vista a alta quantidade de solicitações e inclusão de terapias alvo no SUS. É necessário entender o contexto global da jornada do paciente oncológico, pois se o SUS se dispõem a arcar com a compra de medicamentos de alto custo para o tratamento dos pacientes oncológico, é necessário haver diretrizes sobre o diagnóstico molecular para a melhor escolha do medicamento, sendo assim natural haver demandas internas de órgão da saúde para a incorporação de painéis genéticos, que podem estar associados a demanda de sociedades oncológicas que veem valor na incorporação de acordo com dados da literatura.

Em relação aos relatórios de análise dos painéis moleculares sobre eficácia, segurança, efetividade, custo, e análises éticas e sociais, é necessário uma melhor padronização dos critérios para cada estudo, a fim de evidenciar quais informações são fundamentais para a análise da nova tecnologia. Considerando os painéis genéticos como um procedimento em saúde, verifica-se uma escassez de estudos que avaliem o processo desenvolvido pela CONITEC para a incorporação dessa tecnologia, ao contrário da avaliação de medicamentos, que possui um grande número de publicações. Outro ponto relevante é que a CONITEC não especifica as diferenças entre a submissão de medicamentos e de procedimentos (RIBEIRO,

T. B.; NOBRE, M. R. C.; CAMPINO, A. C. C., 2020). Essa heterogeneidade nos relatórios avaliados resulta em limitações metodológicas que podem causar incerteza. Na literatura brasileira, há poucos dados sobre o uso de painéis genéticos na prática clínica, o que dificulta a análise em um contexto nacional, tornando necessário o uso de estudos americanos ou europeus (RIBEIRO, T. B.; NOBRE, M. R. C.; CAMPINO, A. C. C., 2020).

Para aprimorar o processo de avaliação, a CONITEC pode utilizar metodologias que levem a uma melhor análise qualitativa e quantitativa. Um exemplo é a análise multicritério, que envolve várias etapas: a seleção das alternativas a serem avaliadas, a definição dos critérios para comparação das alternativas, a mensuração do valor atribuído ao desempenho da tecnologia em cada critério e a avaliação por meio da mensuração dos pesos dos tipos de estudos solicitados. Essa metodologia tem o objetivo de facilitar o processo de análise e esclarecer quais critérios possuem maior relevância na avaliação realizada pela Secretaria-Executiva da comissão (CAMPOLINA, A. G.; YUBA, T. Y.; COELHO, P, 2022).

5.3 Benefícios e importância dos painéis genéticos na realidade oncológica brasileira

A análise de mutações clinicamente relevantes, conhecidas como biomarcadores tumorais, por meio do sequenciamento genômico é necessária devido à dificuldade de análise efetiva causada pela heterogeneidade tumoral com as tecnologias e metodologias clínicas já estabelecidas (BROWN, N. A.; ELENITOBA-JOHNSON, K. S. J. 2020; GAGAN, J.; VAN ALLEN, E. M., 2015). O painel de NGS é uma ferramenta genética que auxilia na análise do câncer realizado por exame histopatológico do tumor, sendo assim um diagnóstico complementar que pode auxiliar no direcionamento das primeiras abordagens terapêuticas devido ao seu menor tempo de análise (MORAES, A. C. N.; STUCHI-MARIA-ENGLER, S., 2023). Outros aspectos vantajosos do painel genético são: (I) análise simultânea dos biomarcadores, (II) baixa quantidade de amostra necessária para análise, (III) menor quantidade de dados para gerenciamento e interpretação, (IV) investigação da elegibilidade terapêutica de cânceres somáticos e (V) exame de suscetibilidade de desenvolvimento de câncer a partir de mutações germinativas.

Comparado com a abordagem de análise de gene único por Reação em Cadeia Polimerase em tempo real (RT-PCR) utilizado e aprovado na CONITEC para verificação de EGFR relacionado ao câncer de pulmão, a análise simultânea de diferentes genes permite identificar não só a compatibilidade de terapias alvo, mas também identificar possíveis resistências a terapias em um menor intervalo de tempo, o que permite reduzir o uso de

medicamentos ineficazes e possíveis efeitos adversos (FERREIRA, C. G. *et al.*, 2016). Comparado aos testes de genes únicos, o custo por amostra analisada por NGS é maior, no entanto, é necessário considerar os custos adicionais associados à análise de um único gene por vez. Esses custos incluem o tempo de realização do teste, a maior quantidade de material de amostra necessária para cada teste e os custos relacionados à indicação de terapias ineficazes (MORGANTI, S. *et al.*, 2019). No estudo de Mirza e colaboradores (2024) foi desenvolvido um estudo sobre o custo-efetividade do NGS para a análise de biomarcadores oncológicos. Foi realizado uma avaliação do custo direto dos testes do NGS, ou seja, o custo por testes realizado em relação a outras metodologias e o custo por amostra considerando uma análise holística considerando as diferentes dimensões de custos além do teste, os quais seriam custo médico, despesas hospitalares, re-biópsias, internações e tempo de resposta. Na primeira análise se comprovou que o teste possui um grande valor agregado por conta do custo da tecnologia e dos consumíveis necessários para a realização do sequenciamento. Porém, quando os testes de gene único são realizados para cada um dos biomarcadores analisados no painel de NGS, o custo e a quantidade de amostra acabam inviabilizando o seu uso prático. Em termos quantitativos, o valor do teste utilizando painel genético seria em torno de US\$200,00, enquanto que a análise de múltiplos biomarcadores através da metodologia de gene único seria de US\$1.231,00. No segundo caso, com a análise holística considerando os custos diretos (teste) e os indiretos (custo médico, despesas hospitalares, re-biópsias, internações e tempo de resposta) os painéis genéticos apresentam melhor custo-benefício porque também há impacto na experiência do paciente e na qualidade de vida associados a maior número de biópsia e internações. Dois resultados citados ainda nesse estudo apontam que o uso do NGS na prática clínica reduz o tempo da equipe hospitalar em 12% a 70%.

Como indicado anteriormente, a análise de EGFR é um dos testes aprovados pela CONITEC. Isso se deve ao fato da alta taxa de mortalidade decorrente do câncer de pulmão, segundo o Atlas de Mortalidade por Câncer do sistema DATASUS de 2022, o qual apresenta grande complexidade genética devido a variações de *SNVs*, *CNVs*, *frameshift mutation*, *indels*, *splice*, rearranjos e fusões. Além disso, soma-se a essa complexidade inerente do tipo de câncer a questão da heterogeneidade genética existente na população brasileira (MASCARENHAS, E. *et al.*, 2020). No estudo retrospectivo de Mascarenhas e colaboradores (2020), verificou-se que no grupo analisado de amostra de pacientes brasileiros com câncer de pulmão células não pequenas (NSCLC), 53,6% das amostras apresentavam mutações em TP53, 24,5% em KRAS, 22,5% EGFR, 11,6% em STK11, 8,8% em PIK3CA, 5,4% em

BRAF, 4,9% em ERBB2, 4,7% em MET, 2,4% em RET, 2,2% em ROS1 e 0,6% em NTRK. Nesse estudo, identificou-se a prevalência de mutação de TP53 R337H na população do Sudeste e do Sul. Essa variante está relacionada a um processo mutacional germinativo que parece estar associado a uma ativação somática de mutação do EGFR e do ERBB2. A frequência de mutações pode variar de acordo com a região em que o grupo de análise reside, por conta da diversidade genética do país, tendo como exemplo a população com NSCLC no Nordeste e no Sul do país apresentando maior frequência na mutação em EGFR e ALK (ANDREIS, DA SILVA *apud* MASCARENHAS, E. *et al.*, 2020). O entendimento da frequência de mutações na população é importante para o direcionamento terapêutico, porém são fundamentais para definir estratégias em saúde pública baseado em evidência, de modo a direcionar incorporação de tecnologia para diagnóstico e de medicamentos que consigam atender a população brasileira alocando recursos de forma efetiva e eficaz (MASCARENHAS, E. *et al.*, 2020). Atualmente, o acesso a testes genéticos ainda é limitado no Brasil visto que esses tipos de análise são realizados em grandes hospitais que estão em sua maioria nas grandes capitais. Portanto, existe a necessidade de estruturas de centros genéticos e de centros de alta complexidade que são peças importantes para promover a acessibilidade dentro do SUS a tecnologias genômicas para a população oncológica (ARAUJO, L. H. *et al.*, 2020; AUGUSTOVSKI, F. *et al.*, 2024) .

No caso de câncer de origem germinativa a avaliação de biomarcadores se torna relevante para investigar a implementação de estratégias de risco de câncer e detecção precoce (SZABO *apud* ACHATZ, M. I. *et al.*, 2020). Esse tipo de origem é decorrente de fatores hereditários que estão relacionados a processos imigratórios no Brasil. Por exemplo, dentre todos os tipos de cânceres de mama e ovários, cerca de 10% e 25%, respectivamente, são hereditários. Segundo análise de Achatz e colaboradores (2020), identificou-se nove estudos sobre a mutação de BRCA1 e BRCA2 na população brasileira, dentre os 2.090 indivíduos de coortes de alto risco estimou-se uma prevalência desta mutação de 19% a 22%, respectivamente. Esses genes estão relacionados ao mecanismo de reparação do DNA, e quando mutados, a conservação da estrutura do DNA é comprometida levando ao processo de propagação de mutações e desenvolvimento de neoplasia. De acordo com o artigo de Azevedo e Silva (2014) que analisa os dados da SISMAMA, em anos anteriores foram verificados uma maior taxa de cobertura de mamografias na região Sudeste e menor na região Norte, delimitando uma desigualdade de acesso a esse exame de baixa complexidade. Dessa forma a incorporação de testes de natureza genética, podem evidenciar mais esse desequilíbrio já que atualmente isso já se observa em relação aos medicamentos-alvo, e ao fato de que mesmo o

sequenciamento não estando coberto pelo SUS, ele pode ser pago pelos pacientes com renda média a alta.

Em análise dos dados da SISCAN na base DATASUS, pode-se verificar o tempo de resposta para análise histopatológica em câncer de mama em mais de 30 dias. Para o câncer de colo de útero, houve predominância do tempo de entrega entre 11 a 20 dias (Gráfico 2). O exame citopatológico apresentou um tempo de resposta semelhante (Gráfico 3). Tal tempo de resposta pode ser utilizado para análise complementares por testes genéticos para início do tratamento oncológico. Os painéis de genes podem ser uma ferramenta de mapeamento precoce do câncer hereditário, mas assim como no câncer de pulmão pode auxiliar na resposta terapêutica direcionada por meio de testes complementares, a fim de gerar respostas mais rápidas. Isso porque, como verificado no Gráfico 2, há uma predominância para os tumores avaliáveis de grau histológico 2, que significa células moderadamente diferenciadas principalmente na região Sudeste com destaque para Minas Gerais e São Paulo, Nordeste, com Pernambuco e Bahia, e no Sul com Paraná e Santa Catarina. Para a região Norte e Centro-Oeste se observa uma menor quantidade de exames histopatológicos e citológicos, o que coloca em evidência a desigualdade do acesso entre as regiões brasileiras e que também pode ser um desafio para os painéis genéticos.

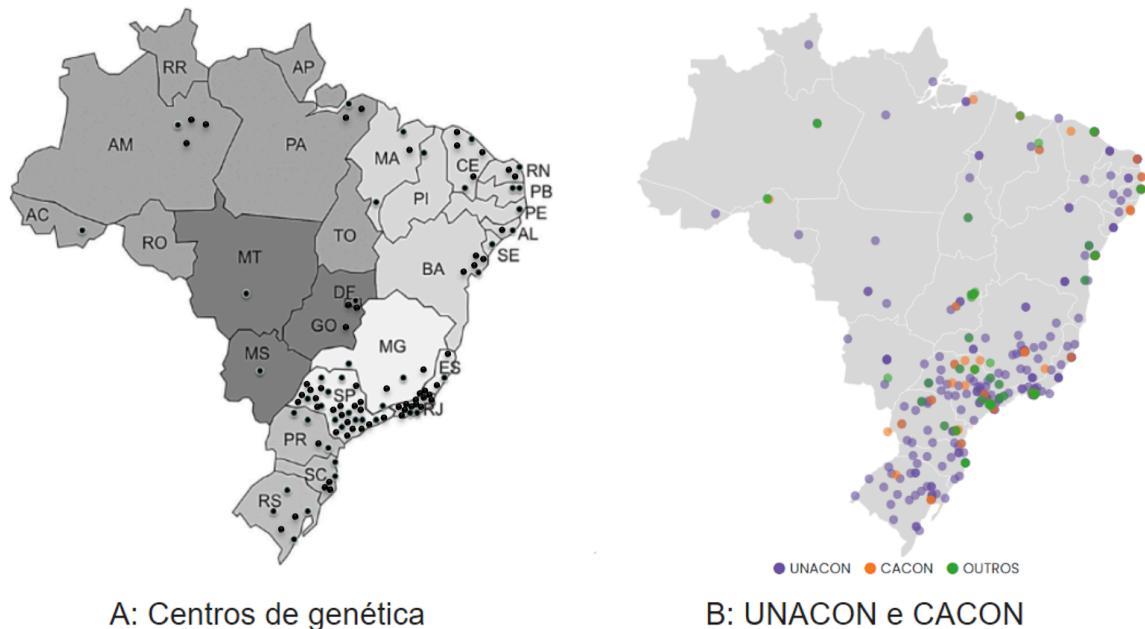
Outra mutação, neste caso somática, de grande importância para o câncer de mama é o *Human Epidermal growth factor Receptor-type 2* (HER2), que é uma proteína relacionada com o processo de multiplicação e crescimento celular, que quando muito expresso leva ao aumento descontrolado de células, característica comum do processo neoplásico. A identificação dessa alteração pode ser feita de forma simultânea ao BRCA pelos painéis genéticos, além de permitir que os fatores de resistência a terapias alvo ao HER2 sejam identificadas (NAGAHASHI, M. *et al.*, 2018). Medicamento anti-HER2, como o Trastuzumabe incorporado na CONITEC em 2012, tem como alvo os receptores de HER2 comprometendo a capacidade de ativação do receptor e a promoção da sinalização celular para crescimento e multiplicação. Entretanto, existem mecanismos de resistência contra essa terapia, como alterações na via PI3K/mTOR, via MAPK e em outras vias de quinases de tirosina receptoras (RTKs) (NAGAHASHI, M. *et al.*, 2018). Essas mutações não são identificadas com testes genéticos únicos, o que impede avaliar as características bioquímicas do paciente como um todo. Por isso pode haver o uso de medicamentos inadequados que expõem o paciente a efeitos adversos desnecessários, sem efetiva ação no tumor, expondo o setor público de saúde a altos gastos desnecessários (SERRATÌ, S. *et al.*, 2016).

Desta maneira, o entendimento da prevalência de genes relacionados a diferentes tipos de tumores na população brasileira por meio de painéis genéticos baseados em NGS é importante para direcionamento de terapias e verificação de resistências às mesmas, a fim de garantir efetividade e precisão ao tratamento de câncer já estabelecidos. Além disso, os painéis permitem avaliar de forma precoce mutações de natureza germinativa, o que possibilita ações precoce e efeito em cascata para os membros da mesma família. E por fim, é importante avaliar quais terapias são relevantes para a população brasileira, garantindo que os recursos de saúde pública sejam adequadamente utilizados e que o acesso às tecnologias tanto de medicamentos, quanto de diagnóstico, esteja disponível à população dependente do SUS.

5.4 Capacidade do SUS em incorporar teste genéticos

Dentre os países da América Latina, o Brasil é o país com o sistema de saúde mais avançado que possui alta capilaridade para todas as regiões, e apresenta estruturas de centro de genética para a utilização e o oferecimento de testes genéticos baseados em NGS (FERREIRA, C. G. *et al.*, 2016). No último censo promovido em 2003 por Horovitz (2012), foram mapeados os centros de genética disponíveis no Brasil. Foram incluídos nessa pesquisa os laboratórios integrados ou não a centros clínicos e a centros médicos escola, e se identificou 48 instituições, sendo que 33 dessas instituições apresentavam integração com laboratórios de genética (HOROVITZ, D. D. G. *et al.*, 2012). Essas instituições já possuem uma estrutura tecnológica e funcionários com conhecimento técnico na área de genética, o que favorece a implementação de novas tecnologias de sequenciamento. Dentre os centros mapeados estão os Laboratórios Centrais de Saúde Pública (LACENS) que estão distribuídos nos estados, assim como hospitais de referência habilitados como Unidades de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON) ou Centros de Alta Complexidade em Oncologia (CACONs) que já possuem infraestrutura e profissionais qualificados para a utilização de testes genéticos em oncologia. Vale destacar que segundo a Sociedade Brasileira de Genética Médica (SBGM) em 2024 são no total 109 instituições associadas e 64 desse centros têm uma vinculação com as universidades estaduais e federais da região em que estão localizados, havendo um vínculo entre as pesquisas translacionais na área da genética com a aplicação na prática clínica, sendo um dos requisitos para a incorporação de teste genéticos de NGS para o SUS (SAAR DA COSTA, R. *et al.*, 2017).

Imagen 5 - Mapeamentos dos centros de genética, UNACONs e CACONs



Fonte: Adaptado de Oncoguia (2023), PASSOS-BUENO (2014), e SBGM (2024).

Entretanto, mesmo que já existam centros com serviços relacionados à genética, a maior parte deles está localizado na região Sudeste e Sul, ou seja, regiões que apresentam maior desenvolvimento econômico. Esse fato coloca em discussão a acessibilidade a esses testes em regiões mais afastadas destes centros. Até mesmo dentro da mesma região existem alguns desafios para a homogeneização de acesso entre os centros urbanos e rurais nos estados, já que grande parte dos especialistas em genética estão concentrados em áreas urbanas (HOROVITZ, D. D. G. *et al.*, 2012). Além disso, não há um fluxo de envio e recebimento de amostra estabelecido para reverter a heterogeneidade de acesso a regiões que não possuem centros especializados, o que dificulta a acessibilidade a toda população (HOROVITZ, D. D. G. *et al.*, 2012; PASSOS-BUENO, M. R. *et al.*, 2014). Portanto, ainda existem diversas barreiras a serem ultrapassadas para que o serviço de sequenciamento genético seja disponibilizado à população brasileira dependente do SUS.

5.5 Desafios da incorporação de painéis genéticos de NGS no Brasil

No Brasil existem algumas barreiras a serem superadas para o uso do painel de genes dentro da oncologia no SUS, os quais são: incorporação na CONITEC, regulamentação pela agência de vigilância sanitária, geração diretrizes de uso dos testes, infraestrutura laboratorial,

base de dados genéticos e educação dos profissionais da saúde (ASHBURY, F. D. *et al.* 2021; MORAES, A. C. N.; STUCHI-MARIA-ENGLER, S., 2023). A incorporação na CONITEC é um passo que deveria ser posterior a regulamentação pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), já que se observa uma tendência dos painéis genéticos comercializados pela indústrias serem para uso em pesquisa e não para diagnóstico (LUTHRA, R. *et al.*, 2015). A incorporação dos testes moleculares depende do entendimento de diferentes partes interessadas e de uma investigação dentro dos critérios avaliados. Outro problema seria a falta de informações de estudos que analisem o custo-efetividade do painel, tendo em vista que grande parte dos estudos nacionais sobre incorporação se debruçam na análise de medicamentos de alto custo e não de diagnóstico. Como discutido anteriormente, no Brasil já existem centros de genética e centros especializados em oncologia, que são locais com estrutura para a inclusão de painéis genéticos. Mesmo assim, ainda existem certos desafios a serem superados relacionados a barreiras geográficas e a concentração de conhecimento especializados em genética na região Sudeste. Tal desafio pode ser mitigado por meio de incentivos de regionalização e descentralização da capacitação dos profissionais em genética (FERREIRA, C. G. *et al.*, 2016; HOROVITZ, D. D. G. *et al.*, 2012; SAAR DA COSTA, R. *et al.*, 2017). Existe escassez de profissionais de saúde capacitados para solicitar testes, interpretar resultados e fornecer o aconselhamento genético adequado, por isso o processo de educação médica é importante para aumentar o nível de conhecimento dos profissionais de saúde, podendo levar a aplicação prática do uso de novas tecnologias que auxiliem a jornada do paciente oncológico (ASHTON-PROLLA, P. *et al.*, 2015). Outro ponto crítico do uso do NGS na prática clínica é o gerenciamento de dados pelo sequenciamento. Neste caso é necessário haver um sistema integrado entre os centros que ofereçam o serviço e que estes dados sejam de privacidade do paciente. Uma das vantagens anteriormente discutidas é que o painel de genes possa selecionar regiões específicas de análises o que levaria à produção de uma quantidade de dados gerenciáveis e de melhor facilidade de interpretação (HORGAN, D. *et al.*, 2023). Por fim, criar diretrizes de uso dos testes genéticos baseados em NGS é importante para a prática clínica, que quando associado ao conhecimento da equipe médica, pode resultar em informações-chave para o manejo dos pacientes oncológicos. A superação dessas barreiras é imprescindível para garantia de acessibilidade aos testes genéticos para a população brasileira que em sua maioria depende do SUS, e tal sobreposição está dentro da Política Nacional de Prevenção e Controle do Câncer que considera não só a terapia, mas toda a jornada do paciente oncológico (SAAR DA COSTA, R. *et al.*, 2017).

6. CONCLUSÃO

O cenário oncológico no Brasil revela um aumento na incidência de casos de câncer, evidenciando a necessidade de políticas de saúde pública que abranjam toda a jornada do paciente. Observa-se na CONITEC uma tendência maior de submissões para medicamentos oncológicos em detrimento de tecnologias de diagnóstico molecular, que são cruciais para identificar biomarcadores e resistências terapêuticas. Tecnologias como os painéis genéticos de NGS permitem diagnósticos mais rápidos, gerando informações genéticas clinicamente relevantes para tratamentos eficazes e detecção precoce. Especialmente dada a diversidade genética da população brasileira, essas tecnologias podem ser ferramentas relevantes para entender o perfil molecular da população e direcionar políticas públicas eficazes. A CONITEC utiliza a ATS para incorporar novas tecnologias, mas a falta de padronização e critérios de análise claros compromete a transparência do processo. A adoção de metodologias como a análise multicritério pode melhorar a avaliação ao estabelecer o grau de importância de cada tipo de estudo. Embora o SUS tenha a estrutura necessária para incorporar testes genéticos, enfrenta desafios de acessibilidade devido à distribuição desigual de centros genéticos e especialistas. A descentralização da capacitação em genética e diretrizes claras são essenciais para superar essas barreiras e garantir equidade no uso de painéis genéticos de NGS.

7. REFERÊNCIAS

- ACHATZ, M. I. *et al.* Recommendations for Advancing the Diagnosis and Management of Hereditary Breast and Ovarian Cancer in Brazil. **JCO Global Oncology**, n. 6, p. 439–452, nov. 2020.
- ALVAREZ-GOMEZ, R. M. *et al.* Challenges of diagnostic genomics in Latin America. **Current Opinion in Genetics & Development**, v. 66, p. 101–109, fev. 2021.
- ANNEMANS, L. J. P. *et al.* Accelerating Patient Access to Next-Generation Sequencing in Oncology. **Value & Outcomes Spotlight**, v. S1, n. 8, set. 2022b. Disponível em: <[https://www.ispor.org/publications/journals/value-outcomes-spotlight/vos-archives/issue/vie w/a-plan-of-action-accelerating-patient-access-to-next-generation-sequencing-in-oncology/accelerating-patient-access-to-next-generation-sequencing-in-oncology-a-plan-of-action](https://www.ispor.org/publications/journals/value-outcomes-spotlight/vos-archives/issue/vie-w/a-plan-of-action-accelerating-patient-access-to-next-generation-sequencing-in-oncology/accelerating-patient-access-to-next-generation-sequencing-in-oncology-a-plan-of-action)>. Acesso em: 17 ago. 2024.
- ARAUJO, L. H. *et al.* Next-generation sequencing of circulating tumor DNA for metastatic non-small cell lung cancer: a discussion on its implementation in the Brazilian clinical practice. **Future Oncology**, v. 17, n. 2, p. 205–213, 14 out. 2020.
- ASHBURY, F. D. *et al.* Challenges adopting next-generation sequencing in community oncology practice. **Current Opinion in Oncology**, v. 33, n. 5, p. 507–512, 28 jun. 2021.
- ASHTON-PROLLA, P. *et al.* Genomic analysis in the clinic: benefits and challenges for health care professionals and patients in Brazil. **Journal of Community Genetics**, v. 6, n. 3, p. 275–283, 1 jul. 2015.
- ASHTON-PROLLA, P.; SEUANEZ, H. N. The Brazilian Hereditary Cancer Network: historical aspects and challenges for clinical cancer genetics in the public health care system in Brazil. **Genetics and Molecular Biology**, v. 39, p. 163–165, 3 jun. 2016.
- AUGUSTOVSKI, F. *et al.* A Systematic Review of Value Criteria for Next-Generation Sequencing/Comprehensive Genomic Profiling to Inform Value Framework Development. **Value in health**, 1 fev. 2024.
- AZEVEDO E SILVA, G. *et al.* Acesso à detecção precoce do câncer de mama no Sistema Único de Saúde: uma análise a partir dos dados do Sistema de Informações em Saúde. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 30, n. 7, p. 1537–1550, jul. 2014.
- BAYLE, A. *et al.* ESMO study on the availability and accessibility of biomolecular technologies in oncology in Europe. **Annals of Oncology**, v. 34, n. 10, p. 934–945, 1 out. 2023.
- BENNETT, N.; FARAH, C. Next-Generation Sequencing in Clinical Oncology: Next Steps Towards Clinical Validation. **Cancers**, v. 6, n. 4, p. 2296–2312, 18 nov. 2014.
- BOMBARD, Y.; BACH, P. B.; OFFIT, K. Translating Genomics in Cancer Care. **Journal of the National Comprehensive Cancer Network**, v. 11, n. 11, p. 1343–1353, 1 nov. 2013.

BROWN, N. A.; ELENITOBA-JOHNSON, K. S. J. Enabling Precision Oncology Through Precision Diagnostics. **Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease**, v. 15, n. 1, p. 97–121, 24 jan. 2020.

CAETANO, R. *et al.* Incorporação de novos medicamentos pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do SUS, 2012 a junho de 2016. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 22, n. 8, p. 2513–2525, ago. 2017.

CALDERON-APARICIO, A.; ORUE, A. Precision oncology in Latin America: current situation, challenges and perspectives. **ecancermedicalscience**, v. 13, 3 abr. 2019.

CAMPOLINA, A. G.; YUBA, T. Y.; COELHO, P. Critérios de decisão para a alocação de recursos: uma análise de relatórios da CONITEC na área de oncologia. v. 27, n. 7, p. 2563–2572, 1 jul. 2022.

CAPUCHO, H. C. *et al.* Incorporação de medicamentos no SUS: comparação entre oncologia e componente especializado da assistência farmacêutica. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 27, p. 2471–2479, 27 maio 2022.

CIFUENTES, C. *et al.* Application of Comprehensive Genomic Profiling-Based Next-Generation Sequencing Assay to Improve Cancer Care in a Developing Country. v. 30, p. 107327482311752-107327482311752, 1 abr. 2023.

COLOMER, R. *et al.* Usefulness and real-world outcomes of next generation sequencing testing in patients with cancer: an observational study on the impact of selection based on clinical judgement. **EClinicalMedicine**, v. 60, p. 102029, 1 jun. 2023.

CONITEC. **Fluxo de Incorporação de Tecnologias no SUS**. Disponível em: <<https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/fluxo-de-incorporacao-de-tecnologias-no-sus>>.

FERREIRA, C. G. *et al.* Brazilian health-care policy for targeted oncology therapies and companion diagnostic testing. **The Lancet Oncology**, v. 17, n. 8, p. e363–e370, ago. 2016.

FILHO, F. M.; PEREIRA, M. C. O perfil das tecnologias em saúde incorporadas no SUS de 2012 a 2019: quem são os principais demandantes? v. 45, n. 130, p. 707–719, 18 out. 2021.

GAGAN, J.; VAN ALLEN, E. M. Next-generation sequencing to guide cancer therapy. **Genome Medicine**, v. 7, n. 1, 29 jul. 2015.

GADELHA, M. P.; MARTINS, S. J.; PETRAMALE, C. A. ONCOLOGIA: Desfechos e experiência da comissão nacional de incorporação de tecnologias no Sistema Único de Saúde. **Revista Gestão & Saúde**, [S. l.], v. 6, n. 4, p. Pág. 3194–3212, 2015. Disponível em: <https://periodicos.unb.br/index.php/rgs/article/view/3323>. Acesso em: 22 jul. 2024.

GUIMARÃES, R. Technological incorporation in the Unified Health System (SUS): the problem and ensuing challenges. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 19, n. 12, p. 4899–4908, dez. 2014.

HORAK, P.; FRÖHLING, S.; GLIMM, H. Integrating next-generation sequencing into clinical oncology: strategies, promises and pitfalls. **ESMO Open**, v. 1, n. 5, p. e000094, nov. 2016.

- HORGAN, D. *et al.* Framework for Adoption of Next-Generation Sequencing (NGS) Globally in the Oncology Area. **Healthcare**, v. 11, n. 3, p. 431, 1 jan. 2023.
- HOROVITZ, D. D. G. *et al.* Genetic services and testing in Brazil. **Journal of Community Genetics**, v. 4, n. 3, p. 355–375, 5 maio 2012.
- HYNES, S. O. *et al.* Tissue-based next generation sequencing: application in a universal healthcare system. **British Journal of Cancer**, v. 116, n. 5, p. 553–560, 19 jan. 2017.
- INCA. **INCA estima 704 mil casos de câncer por ano no Brasil até 2025**. Disponível em: <<https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/noticias/2022/inca-estima-704-mil-casos-de-cancer-por-ano-no-brasil-ate-2025>>.
- JOOSTEN, S. E. P. *et al.* Scenario drafting for early technology assessment of next generation sequencing in clinical oncology. **BMC Cancer**, v. 16, n. 1, 6 fev. 2016.
- KAMALAKARAN, S. *et al.* Translating next generation sequencing to practice: Opportunities and necessary steps. **Molecular Oncology**, v. 7, n. 4, p. 743–755, 15 maio 2013.
- LIMA, S. G. G.; DE BRITO, C.; ANDRADE, C. J. C. O processo de incorporação de tecnologias em saúde no Brasil em uma perspectiva internacional. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 24, p. 1709–1722, 30 maio 2019.
- LOPES, A. C. F.; NOVAES, H. M. D.; SOÁREZ, P. C. Participação social na gestão de tecnologias em saúde em âmbito federal no Brasil. **Revista de Saúde Pública**, v. 54, p. 136, 12 dez. 2020.
- LUTHRA, R. *et al.* Next-Generation Sequencing in Clinical Molecular Diagnostics of Cancer: Advantages and Challenges. **Cancers**, v. 7, n. 4, p. 2023–2036, 14 out. 2015.
- MACKINNON A. C.; CHANDRASHEKAR D. S.; DAVID, S. I. Molecular pathology as basis for timely cancer diagnosis and therapy. **Virchows Archiv**, 28 nov. 2023.
- MARTINS, M. G.; MARA, S. Da recomendação à reversão: análise das razões de alteração do posicionamento da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologia a partir das consultas públicas. **Saúde e Sociedade**, v. 32, n. suppl 1, 1 jan. 2023.
- MASCARENHAS, E. *et al.* Comprehensive genomic profiling of Brazilian non-small cell lung cancer patients (GBOT0118/LACOG0418). **Thoracic Cancer**, v. 12, n. 5, p. 580–587, 13 dez. 2020.
- MATEO, J. *et al.* Delivering precision oncology to patients with cancer. **Nature Medicine**, v. 28, n. 4, p. 658–665, abr. 2022.
- MIRZA, M. *et al.* Assessing the Cost-Effectiveness of Next-Generation Sequencing as a Biomarker Testing Approach in Oncology and Policy Implications: A Literature Review. **Value in health**, 1 maio 2024.
- MITROPOULOU, C. *et al.* Feasibility for pricing, budget allocation, and reimbursement of personalized medicine interventions. **Elsevier eBooks**, p. 135–148, 1 jan. 2023.

- MORAES, A. C. N.; STUCHI-MARIA-ENGLER, S. Personalized medicine: overview and comparison of challenges and opportunities for its implementation in the Brazilian public healthcare system (SUS). **Brazilian Journal of Oncology**, v. 19, n. 0, 2023.
- MORGANTI, S. *et al.* Complexity of genome sequencing and reporting: Next generation sequencing (NGS) technologies and implementation of precision medicine in real life. **Critical Reviews in Oncology/Hematology**, v. 133, p. 171–182, jan. 2019.
- NAGAHASHI, M. *et al.* Next generation sequencing-based gene panel tests for the management of solid tumors. **Cancer Science**, v. 110, n. 1, p. 6–15, 27 nov. 2018.
- NINDRA, U. *et al.* Utility of multigene panel next-generation sequencing in routine clinical practice for identifying genomic alterations in newly diagnosed metastatic nonsmall cell lung cancer. **Internal medicine journal**, v. 54, n. 4, p. 596–601, 15 set. 2023.
- NOVAES, H. M. D.; ELIAS, F. T. S. Uso da avaliação de tecnologias em saúde em processos de análise para incorporação de tecnologias no Sistema Único de Saúde no Ministério da Saúde. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 29, n. suppl 1, p. s7–s16, 2013.
- PALMERO, E. I. *et al.* Oncogenetics service and the Brazilian public health system: the experience of a reference Cancer Hospital. **Genetics and Molecular Biology**, v. 39, p. 168–177, 13 maio 2016.
- PASSOS-BUENO, M. R. *et al.* Genetics and genomics in Brazil: a promising future. **Molecular Genetics & Genomic Medicine**, v. 2, n. 4, p. 280–291, jul. 2014.
- PEREIRA, V. C.; BARRETO, J. O. M.; NEVES, F. A. R. Health technology reassessment in the Brazilian public health system: Analysis of the current status. **PLOS ONE**, v. 14, n. 7, p. e0220131, 29 jul. 2019.
- RIBEIRO, T. B.; NOBRE, M. R. C.; CAMPINO, A. C. C. Avaliação crítica de estudos de custo-efetividade de medicamentos oncológicos recomendados para incorporação pela Conitec no Brasil. **Jornal Brasileiro de Economia da Saúde**, v. 12, n. 2, p. 155–163, ago. 2020.
- ROBBINS, S. L.; KUMAR, V. (ed.); ABBAS, A.K. (ed.); FAUSTO, N. (ed.). Patologia: Bases Patológicas das doenças. 9^a ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014.
- ROYCHOWDHURY, S.; ARUL M., C. Translating Genomics for Precision Cancer Medicine. **Annual Review of Genomics and Human Genetics**, v. 15, n. 1, p. 395–415, 31 ago. 2014.
- SAAR DA COSTA, R. *et al.* Estratégias políticas que norteiam a incorporação de tecnologias: Avaliação de Tecnologias em Saúde em oncologia. **Jornal Brasileiro de Economia da Saúde**, v. 9, n. 1, p. 30–38, abr. 2017.
- SANTOS, M. *et al.* Increasing access to next-generation sequencing in oncology for Brazil. **The Lancet Oncology**, v. 20, n. 1, p. 20–23, jan. 2019.
- SERRATÌ, S. *et al.* Next-generation sequencing: advances and applications in cancer diagnosis. **OncoTargets and Therapy**, v. Volume 9, p. 7355–7365, dez. 2016.

SILVA, H. P. DA; ELIAS, F. T. S. Incorporação de tecnologias nos sistemas de saúde do Canadá e do Brasil: perspectivas para avanços nos processos de avaliação. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 35, p. e00071518, 15 ago. 2019.

SIMON, R.; ROYCHOWDHURY, S. Implementing personalized cancer genomics in clinical trials. **Nature Reviews. Drug Discovery**, v. 12, n. 5, p. 358–369, 1 maio 2013.

SOÁREZ, P. C. D. Avaliação de Tecnologias em Saúde: informada pela ciência ou a serviço da política? **Revista de Saúde Pública**, v. 55, p. 64, 8 nov. 2021.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE GENÉTICA MÉDICA E GENÔMICA. **Clínicas - Serviço Público**. Disponível em: <https://www.sbgm.org.br/clinicas.aspx?tipo=2>. Acesso em: 05 set. 2023.

SOUZA, K. A. O.; SOUZA, L. E. P. F. Incorporação de tecnologias no Sistema Único de Saúde: as rationalidades do processo de decisão da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. **Saúde em Debate**, v. 42, n. spe2, p. 48–60, out. 2018.

STENZINGER A. *et al.* Supporting Biomarker-Driven Therapies in Oncology: A Genomic Testing Cost Calculator. **The Oncologist**, v. 28, n. 5, p. e242–e253, 24 mar. 2023.

TEMPORÃO, J. G. *et al.* Desafios atuais e futuros do uso da medicina de precisão no acesso ao diagnóstico e tratamento de câncer no Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 38, p. e00006122, 28 nov. 2022.

THOMAS, D. M.; HACKETT, J. M.; PLESTINA, S. Unlocking Access to Broad Molecular Profiling: Benefits, Barriers, and Policy Solutions. **Public Health Genomics**, p. 1–10, 27 dez. 2021.

THOMAS, F. *et al.* Impact of tumor sequencing on the use of anticancer drugs. **Current Opinion in Oncology**, v. 26, n. 3, p. 347–356, maio 2014.

YUBA, T. Y.; NOVAES, H. M. D.; SOÁREZ, P. C. Challenges to decision-making processes in the national HTA agency in Brazil: operational procedures, evidence use and recommendations. **Health Research Policy and Systems**, v. 16, n. 1, 11 maio 2018.

12/10/2024

Signed by:

Karen Richard dos Santos

Karen Richard dos Santos

E4AEE04EF28E411...

12/10/2024

Assinado por:

João Paulo Fabi

Prof. Dr. João Paulo Fabi

1476F30F04394DA...