



Online article and related content
current as of April 28, 2010.

The Meaning of Translational Research and Why It Matters

Steven H. Woolf

JAMA. 2008;299(2):211-213 (doi:10.1001/jama.2007.26)

<http://jama.ama-assn.org/cgi/content/full/299/2/211>

Correction

[Contact me if this article is corrected.](#)

Citations

[This article has been cited 68 times.](#)
[Contact me when this article is cited.](#)

Topic collections

Statistics and Research Methods
[Contact me when new articles are published in these topic areas.](#)

Related Letters

Nomenclature in Translational Research
[Kevin Fiscella et al. *JAMA*. 2008;299\(18\):2148.](#)
[Ian D. Graham et al. *JAMA*. 2008;299\(18\):2149.](#)

Subscribe

<http://jama.com/subscribe>

Permissions

permissions@ama-assn.org
<http://pubs.ama-assn.org/misc/permissions.dtl>

Email Alerts

<http://jamaarchives.com/alerts>

Reprints/E-prints

reprints@ama-assn.org

The Meaning of Translational Research and Why It Matters

Steven H. Woolf, MD, MPH

TRANSLATIONAL RESEARCH MEANS DIFFERENT THINGS to different people, but it seems important to almost everyone. The National Institutes of Health (NIH) has made translational research a priority, forming centers of translational research at its institutes and launching the Clinical and Translational Science Award (CTSA) program in 2006. With 24 CTSA-funded academic centers already established, other universities are transforming themselves to compete for upcoming CTSA grants. By 2012, the NIH expects to fund 60 such centers with a budget of \$500 million per year.¹ Besides academic centers, foundations, industry, disease-related organizations, and individual hospitals and health systems have also established translational research programs and at least 2 journals (*Translational Medicine* and the *Journal of Translational Medicine*) are devoted to the topic. By some accounts, translational research has become a centerpiece of the European Commission's €6 billion budget for health-related research, and the United Kingdom has invested £450 million over 5 years to establish translational research centers.²

What exactly is translational research? For many, the term refers to the "bench-to-bedside" enterprise of harnessing knowledge from basic sciences to produce new drugs, devices, and treatment options for patients. For this area of research—the interface between basic science and clinical medicine—the end point is the production of a promising new treatment that can be used clinically or commercialized ("brought to market"). This enterprise is vital, and has been characterized as follows: "effective translation of the new knowledge, mechanisms, and techniques generated by advances in basic science research into new approaches for prevention, diagnosis, and treatment of disease is essential for improving health."³

For others—especially health services researchers and public health investigators whose studies focus on health care and health as the primary outcome—translational research refers to translating research into practice; ie, ensuring that new treatments and research knowledge actually reach the patients or populations for whom they are intended and are implemented correctly. The production of a new drug, an end point for "bench-to-bedside" translational research, is

only the starting point for this second area of research. According to McGlynn et al,⁴ US patients receive only half of recommended services. The second area of translational research seeks to close that gap and improve quality by improving access, reorganizing and coordinating systems of care, helping clinicians and patients to change behaviors and make more informed choices, providing reminders and point-of-care decision support tools, and strengthening the patient-clinician relationship.

The distinction between these 2 definitions of translational research was articulated by the Institute of Medicine's Clinical Research Roundtable,⁵ which described 2 "translational blocks" in the clinical research enterprise and which some now label as T1 and T2. The first roadblock (T1) was described by the roundtable as "the transfer of new understandings of disease mechanisms gained in the laboratory into the development of new methods for diagnosis, therapy, and prevention and their first testing in humans." The roundtable described the second roadblock (T2) as "the translation of results from clinical studies into everyday clinical practice and health decision making."

Referring to T1 and T2 by the same name—translational research—has become a source of some confusion.⁶ The 2 spheres are alike in name only. Their goals, settings, study designs, and investigators differ. T1 research requires mastery of molecular biology, genetics, and other basic sciences; appropriately trained clinical scientists working in strong laboratories and with cutting-edge technology; and a supportive infrastructure within the institution—all elements the CTSA seeks to nurture.

In contrast, the "laboratory" for T2 research is the community and ambulatory care settings, where population-based interventions and practice-based research networks⁷ bring the results of T1 research to the public. T2 requires different research skills: mastery of the "implementation science"⁸ of fielding and evaluating interventions in real-world settings and of the disciplines that inform the design of those interventions, such as clinical epidemiology and evidence synthesis, communication theory, behavioral science, public policy, financing, organizational theory, sys-

Author Affiliation: Departments of Family Medicine and Epidemiology and Community Health, Virginia Commonwealth University, Richmond.

Corresponding Author: Steven H. Woolf, MD, MPH, Departments of Family Medicine, Epidemiology, and Community Health, Virginia Commonwealth University, West Hospital, 1200 E Broad St, PO Box 980251, Richmond, VA 23298-0251 (swoolf@vcu.edu).

tem redesign, informatics, and mixed methods/qualitative research. T1 and T2 face different challenges. T1 struggles more with biological and technological mysteries, trial recruitment, and regulatory concerns. T2 struggles more with human behavior and organizational inertia, infrastructure and resource constraints, and the messiness of proving the effectiveness of “moving targets” under conditions that investigators cannot fully control.^{9,10}

Both T1 and T2 research are vital, but T1 seems to overshadow T2 in the United States.⁶ Most individuals have T1 in mind when they use the term translational research and T1 attracts more funding. According to Moses et al,¹¹ the \$22.1 billion NIH budget for 2002 included \$9.1 billion for “applied and development research” (\$13.0 billion for basic research) but only \$787 million for health services research. The NIH maintains an active program in “dissemination” research,¹² but across all funding sources in 2002—federal and foundations—spending on health services research represented only 1.5% of biomedical research funding.¹¹ National Institutes of Health leaders and the CTSA program advocate both T1 and T2, but the focus is on T1. The CTSA program does encourage “community engagement,” but whether this entails T2 is often unclear. Rather than promoting the efferent process of exporting research findings to the community and facilitating their implementation in practice, CTSA often portrays community engagement as an afferent process for researchers; ie, a way to “foster collaborative research partnerships and enhance public trust in clinical and translational research, facilitating the recruitment of research participants from the community.”¹³

Arguably, the federal responsibility for T2 research lies not with the NIH but with the Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). According to its recent report to Congress, “the ultimate goal [of AHRQ] is research translation—that is, making sure that findings from AHRQ research are widely disseminated and ready to be used in everyday health care decisionmaking.”¹⁴ But Congress allocates AHRQ only approximately \$300 million per year for this work: just over 1% of the NIH budget. AHRQ does what it can—in 1999 and 2000 it issued 27 Translating Research into Practice (TRIP) grants,¹⁵ and it has also sponsored TRIP conferences—but funding for TRIP later declined as congressional earmarks began carving out much of AHRQ’s budget for specific topics (eg, patient safety, information technology). In 2000, AHRQ spent \$7 million (3% of its budget) on TRIP studies,¹⁶ but by 2004 it spent only \$2 million (1%).¹⁷

The T2 research community is still defining itself, both in name and in scope. Being named TRIP, T2, or even translational research is unsatisfactory to many in the discipline, but no consensus has coalesced around alternative terms (eg, dissemination, health services, knowledge translation/transfer, implementation, or quality improvement research). The scope of T2 research is also unclear. The roundtable model⁵ portrays T2 as one step—the translation of new

knowledge into clinical practice—but the process is rarely that simple.^{8,18} Westfall et al¹⁹ redrew the model to include a third step (T3), practice-based research,⁷ which is often necessary before distilled knowledge (eg, systematic reviews, guidelines) can be implemented in practice.

Even this expanded model is incomplete because it sees knowledge implementation only through the eyes of physicians, but practitioners other than health care professionals also translate research into practice. Science informs choices about health habits (eg, diet, smoking), environmental policy, injury prevention, parenting, healthy workplaces and schools, population health campaigns, and other interventions outside the clinic. The “practitioners” who apply evidence in these settings include patients, public health administrators, employers, school officials, regulators, product designers, the food industry, and other consumers of evidence. Trials that test the implementation of evidence in these settings can be just as vital as similar T2 work in clinical settings.²⁰

How attention and resources are apportioned to T1 and T2 matters because, for many diseases, T2 could save more lives than T1. The “bench-to-bedside” T1 enterprise occasionally yields breakthroughs that markedly improve the prognosis for a disease,^{21,22} but most new drugs and interventions produced by T1 only marginally improve efficacy. These incremental advances are certainly welcome, but patients might benefit even more—and more patients might benefit—if the health care system performed better in delivering existing treatments than in producing new ones. For example, greater fidelity in administering aspirin to eligible patients might prevent more strokes than developing more potent antiplatelet agents.²³ At a time when experts warn of the fragmented health care system and of a widening “chasm”²⁴ in access, quality, and disparities, interventions to close these gaps—the work of T2—may do more to decrease morbidity and mortality than a new imaging device or class of drugs.

Public interest therefore requires T2 to come out from under the shadow of T1. It needs a new name; translational research is now too vague a term for T2 (or T1) and not using the same label for both endeavors would help to reduce confusion. More than a new name, however, T2 needs new recognition and emphasis. Policy makers and the academic research community must come to a clearer understanding of the distinction between inventing treatments and getting them used in practice. Those who fund research must weigh carefully the relative capacity of each research sphere to improve health and economic outcomes and should fund each endeavor accordingly. Disproportion has consequences,²⁵ and the current policy of spending 1.5% of research dollars on health services research¹¹ is probably costing lives.

Moreover, adequate investment in T2 research is vital to fully salvage investments in T1 research. Bringing a drug to market without knowing how to bring it to patients un-

dermines its larger purpose and can only diminish its profitability for investors.

A consequence of a stronger commitment to T2, especially outside clinical settings, is to expand the boundaries of basic science beyond the bench research that T1 typically showcases. Successful health interventions in hospitals, homes, and statehouses require the translation of other “basic sciences”—such as epidemiology, behavioral science, psychology, communication, cognition, social marketing, economics, political science—not only the translation of biotechnological insights and novel therapies. These disciplines deserve their place not only in definitions of basic science but also in funding priorities. Poverty matters as much as proteomics in understanding disease.

Discovering better ways to ensure that patients receive the care they need—safely, compassionately, and when they need it—is not easy and poses formidable methodologic challenges. Scientific discoveries and spectacular new devices are more fascinating to the public and more lucrative for industry. The betterment of health, however, should dictate priorities in health research. Funders should strike a balance between areas of research—T1 vs T2, clinical vs population-based research—and emphasize each endeavor in proportion to its ability to improve health.

Financial Disclosures: None reported.

REFERENCES

- National Institutes of Health. Re-engineering the clinical research enterprise: translational research. <http://nihroadmap.nih.gov/clinicalresearch/overview-translational.asp>. Accessed November 17, 2007.
- Travis K. Translational research careers. *Science*. August 17, 2007. [http://sciencecareers.sciencemag.org/career_development/previous_issues/articles/2007_08_17/caredit_a0700116/\(parent\)/68](http://sciencecareers.sciencemag.org/career_development/previous_issues/articles/2007_08_17/caredit_a0700116/(parent)/68). Accessed November 17, 2007.
- Fontanarosa PB, DeAngelis CD. Basic science and translational research in *JAMA*. 2002;287(13):1728.
- McGlynn EA, Asch SM, Adams J, et al. The quality of health care delivered to adults in the United States. *N Engl J Med*. 2003;348(26):2635-2645.
- Sung NS, Crowley WF Jr, Genel M, et al. Central challenges facing the national clinical research enterprise. *JAMA*. 2003;289(10):1278-1287.
- Kerner JF. Knowledge translation versus knowledge integration: a “funder’s” perspective. *J Contin Educ Health Prof*. 2006;26(1):72-80.
- Mold JW, Peterson KA. Primary care practice-based research networks: working at the interface between research and quality improvement. *Ann Fam Med*. 2005;3(suppl 1):S12-S20.
- Fixsen DL, Naoom SF, Blase KA, Friedman RM, Wallace F. *Implementation Research: A Synthesis of the Literature*. Tampa: National Implementation Research Network, Louis de la Parte Florida Mental Health Institute, University of South Florida; 2005. FMHI publication 231. <http://nirn.fmhi.usf.edu/resources/publications/monograph/>. Accessed November 17, 2007.
- Davidoff F, Batalden P. Toward stronger evidence on quality improvement: draft publication guidelines: the beginning of a consensus project. *Qual Saf Health Care*. 2005;14(5):319-325.
- Cochrane Collaboration. Cochrane Effective Practice and Organisation of Care Group. <http://www.epoc.cochrane.org/en/index.html>. Accessed November 17, 2007.
- Moses H III, Dorsey ER, Matheson DH, Thier SO. Financial anatomy of biomedical research. *JAMA*. 2005;294(11):1333-1342.
- National Cancer Institute. Research dissemination and diffusion. <http://cancercontrol.cancer.gov/d4d>. Accessed November 17, 2007.
- National Institutes of Health. Institutional Clinical and Translational Science Award (U54). <http://grants.nih.gov/grants/guide/rfa-files/RFA-RM-07-007.html>. Accessed November 17, 2007.
- Agency for Healthcare Research and Quality. Budget estimates for appropriations committees, fiscal year (FY) 2008: performance budget submission for congressional justification. Performance budget overview 2008. <http://www.ahrq.gov/about/cj2008/cjweb08a.htm#Statement>. Accessed November 17, 2007.
- Agency for Healthcare Research and Quality. Translating Research Into Practice (TRIP)-II: fact sheet. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2001. AHRQ publication 01-P017. <http://www.ahrq.gov/research/trip2fac.htm>. Accessed November 17, 2007.
- Agency for Healthcare Research and Quality. Translating Research Into Practice II (TRIP II) information conference: summary. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; February 2, 2000. <http://www.ahrq.gov/fund/tripconf.htm#head2>. Accessed November 17, 2007.
- Agency for Healthcare Research and Quality. PBRNs Translating Research into Practice (TRIP) Awards—round one. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2006. <http://www.ahrq.gov/research/pbrn/pbrntrip1.htm>. Accessed November 17, 2007.
- Kerner JF, Guirguis-Blake J, Hennessy KD, et al. Translating research into improved outcomes in comprehensive cancer control. *Cancer Causes Control*. 2005;16(suppl 1):27-40.
- Westfall JM, Mold J, Fagan L. Practice-based research—“blue highways” on the NIH roadmap. *JAMA*. 2007;297(4):403-406.
- Zaza S, Briss PA, Harris KW, eds. *The Guide to Community Preventive Services: What Works to Promote Health? Task Force on Community Preventive Services*. New York, NY: Oxford University Press; 2005.
- O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2003;348(11):994-1004.
- Adegbola RA, Secka O, Lahai G, et al. Elimination of *Haemophilus influenzae* type b (Hib) disease from the Gambia after the introduction of routine immunisation with a Hib conjugate vaccine: a prospective study. *Lancet*. 2005;366(9480):144-150.
- Woolf SH, Johnson RE. The break-even point: when medical advances are less important than improving the fidelity with which they are delivered. *Ann Fam Med*. 2005;3(6):545-552.
- Institute of Medicine. *Crossing the Quality Chasm: A New Health System for the 21st Century*. Washington, DC: National Academy Press; 2001.
- Woolf SH. Potential health and economic consequences of misplaced priorities. *JAMA*. 2007;297(5):523-526.

Pesquisa Translacional: uma interpretação

Translational research: an interpretation

Reinaldo Guimarães¹

Abstract *Translational Research (TR) appears to be developing into the key health research issue of the beginning of this century. Initially proposed in the United States, TR is spread rapidly throughout both the developed and the developing world. This article discusses the main topics it covers, such as its definition and scope and the reasons why it has emerged in the USA and in this century. It examines the relationship between TR and the basic principles of US scientific policy established at the end of World War II. It sees the demands of a mighty pharmaceutical industry, currently facing a major crisis, linked to scientific genomic and post-genomic output impairments in terms of real innovative products and processes as being the explanation for US government intervention in biomedical research via the NIH. It realizes that it is not easy to predict the future of TR and suggests that it is not sustained by a solid conceptual and theoretical framework. It also discusses the opportunities and possibilities of TR in countries with nascent national innovative systems, such as Brazil. Lastly, it suggests that the existence of a universal health system can be an important tool to provide potential research answers in health for the demands of innovation on the part of society.*

Key words *Scientific policy, Technological policy, Translational research, Translational medicine, Translational science*

Resumo *A Pesquisa Translacional (TR) parece estar se tornando o principal mote da pesquisa em saúde neste início de século. Nascida nos Estados Unidos da América (EUA), vem se disseminando rapidamente pelo mundo desenvolvido bem como pela periferia. O artigo discute os principais tópicos relativos a ela. A sua definição e o seu escopo, as razões de ter nascido nos EUA e o porquê de ter nascido neste século. Debate as relações entre a TR e os fundamentos da política científica nos EUA, estabelecidos ao final da Segunda Grande Guerra. Interpreta a demanda de uma indústria farmacêutica poderosa e em crise, associada a dificuldades de **outputs** científicos em quantidade adequada para atendê-la como um móvel suficiente para explicar a intervenção do governo norte-americano na pesquisa biomédica através do NIH. Entende que é difícil prognosticar o futuro da TR, mas que não se trata de uma proposição sustentada em terreno teórico-conceitual sólido. Tematiza também a oportunidade e as possibilidades da TR em países com sistemas nacionais de inovação imaturos, como é o caso do Brasil. Finalmente, propõe que a existência de um sistema universal de saúde seja a principal ferramenta organizadora das respostas possíveis da pesquisa em saúde às demandas de inovação por parte da sociedade.*

Palavras-chave *Política científica, Política tecnológica, Pesquisa translacional, Medicina translacional, Ciência translacional*

¹ Associação Brasileira das Indústrias de Química Fina, Biotecnologia e suas Especialidades (ABIFINA). Av. Churchill 129/1102, Centro. 20020-050 Rio de Janeiro RJ. reinaldo.guimaraes47@gmail.com

Justificativa

“Pesquisa translacional”, “medicina translacional” e “ciência translacional” (daqui em frente identificadas pelo acrônimo comum de TR) parecem estar se tornando o principal mote da pesquisa em saúde neste início de século. A ideia da translação ganha o mundo. Uma busca na internet por essas expressões (Google) mostra que, além dos EUA (4.400.000 resultados), aparecem com mais de um milhão a Alemanha, o Canadá, o Reino Unido, o Japão, a China, a França, a Austrália e a Índia. A Itália mostra 920.000 resultados e os demais BRICS e a Coreia do Sul entre 300.000 e 400.000. Com exceção da Suécia, que é um ator científico relevante no campo da saúde e aparece com 438.000 resultados, a distribuição quantitativa dos países acompanha, grosso modo, sua atuação científica geral quando medida por número de publicações ou citações.

Em 2009, foi lançada a revista *Science Translational Medicine*, agregada à famosa família de periódicos capitaneada pela semanal *Science*. A nova revista se propõe a cobrir a pesquisa básica, translacional e clínica. Existe ainda pelo menos uma revista prestigiosa sobre o tema, o *Journal of Translational Medicine* (virtual e de acesso livre) e algumas outras com índice de impacto menor. Mas a translação ganha terreno também no capítulo das especialidades e subespecialidades. A epidemiologia translacional tem espaço em publicações de grande impacto, como é o *American Journal of Epidemiology*¹. Encontramos também um programa de pós-graduação em Cirurgia Translacional em universidade brasileira de primeira linha, o registro de marca de uma revista científica na mesma especialidade, o *Journal of Translational Surgery*, bem como registros de artigos ou programas docentes referidos à urologia, oftalmologia e ortopedia, todas translacionais. Trata-se, como se vê, de uma marca bem sucedida.

Como se verá mais adiante, muito embora a TR seja uma inovação nascida nos Estados Unidos da América, seus impactos já se fazem sentir na organização política e institucional da pesquisa em saúde em muitos outros países, inclusive no Brasil. Daí a necessidade de a conhecermos e a analisarmos. Este é o objetivo deste texto.

As origens

Em sua origem, o termo TR esteve associado a pesquisas realizadas no Instituto Nacional de Câncer dos Estados Unidos (NCI) e apenas na primeira década deste século foi expandida para

outros campos de pesquisa em saúde. Em 2003, os *National Institutes of Health* (NIH) publicaram os resultados de uma ampla consulta nacional realizada em 2002 e dirigida à comunidade científica com o objetivo de orientar sua política de longo prazo². Nesta, foram identificados três grandes alvos de atuação, sendo um deles chamado de “Reengenharia da Iniciativa de Pesquisa Clínica”. Neste alvo, entre outras ações, foi destacado o fomento ao “estabelecimento de ambientes acadêmicos para a pesquisa clínica e translacional”³. O passo seguinte deu-se em 2006, com a criação, no mesmo NIH, de uma linha de fomento institucional vinculada especificamente a esse alvo, os “Apoios para a Pesquisa Clínica e Translacional (CTSA)”. Finalmente, em 2012 foi criada uma nova unidade do NIH, dedicada especificamente ao apoio para criação de centros de pesquisa voltados à TR; o “Centro Nacional para o Avanço das Ciências Translacionais (NCATS)”.

A definição e o escopo da pesquisa translacional

O que vem a ser TR? Em sua pré-história, em 1992 no NCI, ela buscava “promover pesquisa interdisciplinar e acelerar a troca bidirecional entre ciência básica e clínica para mover os achados de pesquisa básica do laboratório para ambientes aplicados envolvendo pacientes e populações”⁴. Desde então a noção de TR foi incorporando mais e mais “etapas” na cadeia de conhecimento, transbordando de aspectos inerentes à pesquisa e desenvolvimento, chegando a englobar processos produtivos e mesmo a incorporação de novos produtos e processos nas práticas de cuidado à saúde.

Ainda no início dos anos 2000, ficou claro que a proposta de TR dizia respeito a temas muito amplos. Mais especificamente, para que a TR atingisse os objetivos originalmente propostos, deveria levar em conta aspectos relativos à pesquisa científica, ao desenvolvimento tecnológico, à pesquisa clínica, ao processo produtivo industrial, ao mundo da regulação, à comercialização de produtos e, não menos importante, aos próprios sistemas de saúde. Uma primeira tentativa para sistematizar esta complexa rede de relações e interesses foi publicada em 2003⁵, tinha como foco a pesquisa clínica e aí foram identificados dois campos distintos de compreensão e de intervenção: o primeiro dizia respeito aos fatores que impediam a translação das descobertas científicas básicas para os estudos clínicos e a segunda aos fatores que barravam a translação destes para a prática

médica e à tomada de decisão nos sistemas de saúde. Posteriormente, essa primeira tentativa foi ainda mais ampliada e especificada. Em 2007, pesquisadores do *Center for Disease Control and Prevention* (CDC), tendo como foco específico a pesquisa em genômica⁶ propuseram a existência de quatro fases dentro do escopo da TR, quais seriam: na fase T1 haveria a translação da pesquisa básica para uma “aplicação candidata” em saúde; na fase T2 a pesquisa avaliaria o valor da aplicação genômica para a prática de saúde levando ao desenvolvimento de “*guidelines*” baseados em evidências; na fase T3 a pesquisa tentaria mover esses *guidelines* para a prática de saúde, mediante a entrega, disseminação ou difusão; finalmente, na fase T4 a translação procuraria avaliar os desfechos reais da aplicação genômica na prática do cuidado à saúde.

Ainda mais recentemente, o “campo” da TR vem se ampliando para além das fronteiras médico-biológicas e sanitário-industriais, ousando incorporar aspectos econômicos, sociológicos, jurídicos e éticos. Um exemplo disso é um recente projeto tri-nacional (Áustria, Finlândia e Alemanha), também focado em TR no campo da genômica e pós-genômica⁷, cuja justificativa é apresentada como: *Translational activities in biomedical research are advocated as a solution to several challenges... [including]... to integrate public health aspects as well as social, ethical and legal aspects into biomedical research.*

Muito provavelmente, foi essa expansão de campos envolvidos no tema a responsável pela correspondente expansão do escopo do substantivo que é modificado pelo adjetivo “translacional”. Em seus tempos iniciais, era a “pesquisa” translacional (cf. T1 e T2, acima). No momento em que a translação se expande para outros aspectos de práticas de saúde sem relação direta com a pesquisa, nasce a “medicina translacional” (cf. T3 e T4, acima). Quando temas como o comércio, a ética e o direito são admitidos no campo translacional (como exposto nos objetivos do projeto TRI-GEN), apresenta-se a necessidade de uma “ciência” translacional.

O berço da pesquisa translacional. Por que nos EUA?

Uma das principais formas de exercício da hegemonia norte-americana em termos globais dá-se no plano cultural. Escorada nos terrenos do seu poder econômico e militar a utilização da cultura como ferramenta de construção de hegemonia está contida no conceito mais amplo de

soft power que pode ser definido como a utilização por um país de seus valores culturais ou políticos no âmbito da política externa⁸. Para citar um exemplo de sua utilização, vale lembrar que os primeiros movimentos de distensão no período da guerra fria (1945-1989) ocorreram nos terrenos científico, artístico e desportivo. Esse comentário objetiva a indagação: haveria outro lugar no mundo onde o aparecimento da TR tivesse um berço mais adequado e, principalmente, uma expansão da mesma na magnitude que estamos testemunhando? Muito provavelmente não. Daí decorre a minha hipótese de que essa expansão em escala global tem muito mais a ver com a geografia de sua origem do que com o seu eventual valor enquanto aquisição teórica e mesmo como ferramenta operacional relevante no plano mundial. Esta afirmativa será discutida ao longo do texto.

Dentre os grandes campos da investigação científica, o da pesquisa em saúde é aquele no qual os Estados Unidos mais se distanciam de quaisquer competidores. Os últimos dados consolidados disponíveis sobre os dispêndios globais com pesquisa e desenvolvimento em saúde humana são de 2005⁹. Naquele ano estimava-se que US\$ 160,3 bilhões haviam sido despendidos com P&D em saúde no mundo, sendo que a fonte de 51% foi privada, de 41% foi pública e de 8% foi da filantropia. Naquele mesmo ano, o orçamento do NIH, a principal fonte de recursos financeiros federais para a pesquisa científica nos EUA foi de US\$ 27,8 bilhões¹⁰. Vale ainda dizer que a maior parte desses recursos foi despendida com projetos no campo da pesquisa biomédica. Esses números revelam que os EUA, através do NIH, foram responsáveis por 42,2% dos dispêndios públicos globais com pesquisa em saúde humana. No entanto, para um balanço mais preciso, torna-se necessário somar ao orçamento do NIH os dispêndios com pesquisa em saúde cujas fontes foram outras agências federais (NSF, NASA, etc.) e os estados da federação norte-americana. Um levantamento também referente a 2005¹¹, revela que US\$ 11,51 bilhões foram oriundos daquelas fontes. Somados aos recursos do NIH, temos que naquele ano os EUA foram a origem de cerca de 60% de todos os recursos públicos globais destinados à pesquisa em saúde.

Analisada segundo outra óptica, a da distribuição interna dos recursos federais para pesquisa e desenvolvimento, a imensa expressão da pesquisa em saúde nos EUA fica ainda mais clara. No orçamento federal proposto para 2013, a distribuição por agências está na Tabela 1.

Tabela 1. Proposta orçamentária federal para pesquisa e desenvolvimento para 2013, segundo ministérios/agências. Estados Unidos da América.

Agência	US\$ bilhões	%
Defesa	72,6	51,0
Saúde (NIH)	31,4	22,1
Energia	11,9	8,4
NASA	9,6	6,7
NSF*	5,9	4,1
Agricultura	2,3	1,6
Comércio	2,6	1,8
Outras	6,0	4,2
Total	142,2	99,9

* *National Science Foundation*, agência de fomento à pesquisa assemelhada ao CNPq.

Fonte: Matt Hourihan¹².

É a força que decorre desse notável esforço de fomento à pesquisa em saúde – biomédica, epidemiológica e clínica – esforço que se projeta globalmente e que se expressa na presença maciça de trabalhos nas melhores revistas e nas centenas de milhares de cooperações científicas com pesquisadores da maioria dos países, que sugere a explicação de porque a TR nasceu nos EUA e, principalmente, porque se espalhou tão intensa e rapidamente para todo o planeta.

A pesquisa translacional e os fundamentos da política científica nos EUA

Mas, se aí nasceu e daí se disseminou, resta responder a outra pergunta: por que nesta virada de século? Qual ou quais traços de conjuntura fizeram nascer e prosperar a ideia de que a máquina norte-americana de pesquisa científica em saúde – em particular a locomotiva da máquina, a pesquisa biomédica – deveria ser orientada para algo que não fosse governado exclusivamente pelo talento e pela imaginação criativa de seus pesquisadores? E mais, por que a comunidade científica norte-americana, amadurecida nos ideais liberais da liberdade de pesquisa e principalmente na ideia, hoje algo mítica, de que a pesquisa livre e desinteressada – a pesquisa básica – deve governar o avanço da técnica, por que essa comunidade e também o público em geral parecem estar se deixando levar por essa nova e explícita maneira de organizar a pesquisa?

A defesa da pesquisa básica, contra a ascensão da TR, teve um momento de embate na discussão do orçamento do NIH em 2011/2012. Aí, os principais baluartes da pesquisa biomédica nos

EUA, a saber, a Federação das Sociedades de Biologia Experimental (FASEB), a Associação Americana para o Avanço da Ciência (AAAS) e a Associação das Universidades Americanas, resistiram à alocação de recursos à TR e também a outro programa de fomento institucional do NIH, mais antigo, denominado “Pesquisa Inovadora em Pequenos Negócios” (SBIR)¹³. O centro da argumentação dessas entidades foi que as atividades de pesquisa translacional deveriam ser orçamentadas exclusivamente com “dinheiro novo”, sem comprometer os recursos destinados à pesquisa básica, em particular a biomédica (responsável por pouco mais de 50% do orçamento do NIH). O argumento ganha peso quando se sabe que, atualmente, a “taxa de sucesso” (proporção de propostas aprovadas em relação às apresentadas) para um projeto que solicita financiamento numa linha regular do NIH não passa de 17%.

Ainda mais recentemente, em artigo da revista *Scientific American*¹⁴, o autor relembra e apoia a tradição da pesquisa científica nos EUA. Pela clareza e contundência com que expõe seu ponto de vista, vale a pena a transcrição de um trecho:

...In the last few years this kind of thinking [a TR] has swamped the public discourse on science. ... The NIH, the largest biomedical research agency in the world, has also embraced a new National Center for Advancing Translational Research. The director of the NIH... has not tired of pointing out the exciting advances in discovering new drugs which would be made possible by harnessing data from the human genome project. ... All this makes the idea of translational research sound promising. And yet there must be a good reason why distinguished Nobel Prize winners like Chalfie, Steitz, Goldstein and Brown bristle at the mention of translational research. ... What is wrong is that translational research is being seen as a panacea that will address the flagging rate of new biomedical advances...

No nosso modo de ver, o autor expressa sua convicção baseado num pilar fundamental da construção da imagem da ciência e da pesquisa nos EUA, bem como de sua política de ciência e tecnologia, expressas num muito conhecido e reputado relatório assinado por um assessor dos presidentes Roosevelt e Truman, Vannevar Bush. Foi publicado em 1945 e se intitula *Science, the Endless Frontier*¹⁵. Bush sustenta dois princípios que, em sua opinião, deveriam ser os organizadores do esforço científico norte americano nos então novos tempos de paz: (1) o principal pilar da política científica é a pesquisa básica e a ênfase na pesquisa aplicada prejudica o desenvolvimento daquela; (2)

o progresso técnico é o ponto de chegada de um processo que se inicia na pesquisa básica.

O segundo princípio de Bush foi atropelado em meados da década de 1960, com a emergência do boom econômico japonês, assentado num modelo tecnológico onde a pesquisa científica básica não teve maior relevância. Esse então novo modelo e os outros que se apresentaram mais tarde (Coreia do Sul e China em particular) foram adequadamente estudados por grupos de cientistas sociais da tecnologia na Europa e também nos EUA, com destaque para os que construíram o conceito de Sistemas Nacionais de Inovação¹⁶. Entretanto, o primeiro postulado, que rezava a proeminência da pesquisa básica como pilar máximo do discurso sobre a política científica tem sido um princípio que, com oscilações ocasionais – a mais importante delas, segundo Smith¹⁷, ocorrida no período que vai de meados da década de 60 ao final da década seguinte – permanece na ordem do dia da política científica norte-americana. Do pós-guerra imediato até hoje houve grandes ajustes práticos nesse postulado, é claro, em particular no sentido da construção de uma hoje complexa arquitetura de mediações financeiras e institucionais entre a fonte principal da pesquisa básica nos EUA – as universidades – e o ponto mais frequente de chegada das aplicações científicas – as empresas – que resultaram em crescente interpenetração entre as duas esferas. Numa outra vertente, houve ajustes também no sentido de uma crescente participação de encomendas tecnológicas governamentais às universidades e institutos de pesquisa. Entretanto, em termos de prestígio e imagem pública, a pesquisa científica básica como pilar da política científica restou incólume no imaginário da comunidade científica, de boa parte da sociedade política e mesmo da população norte-americana. Sobre essa continuidade, um importante acadêmico de Harvard e conselheiro científico dos presidentes Eisenhower, Kennedy e Johnson, Harvey Brooks, argumenta que, a despeito de oscilações, a política científica permanece essencialmente inalterada desde o relatório de Bush¹⁸.

Nesse imaginário, as propostas da TR agredem de um modo contundente a visão de 1945 quanto ao papel da pesquisa básica. E não é por outra razão que a recente (2012) proposta de criação dos NCATS pelo NIH provocou reação, não apenas em segmentos da comunidade científica, como a do artigo do *Scientific American* e de organizações representativas da comunidade de pesquisa biomédica, já citados, como também no Congresso norte-americano¹⁹.

Entretanto, apesar das resistências na sociedade civil e política, todas as iniciativas do NIH em direção à TR (NCATS, SBIR) foram aprovadas e devidamente orçamentadas para 2013 (US\$ 575 milhões para o NCATS). A TR avança e tudo indica que terá algum sucesso em corroer de modo aberto, no campo da pesquisa em saúde humana, o primeiro postulado de Vannevar Bush sobre o primado da pesquisa básica na política científica dos EUA. A consolidação da TR como prática hegemônica no fazer científico no campo da saúde será uma alteração importante em décadas de um discurso de política científica que, mesmo que já não correspondesse à prática dessa política, ainda vinha alimentando com eficácia as projeções hegemônicas globais norte-americanas no terreno cultural-científico, bem como um dos grandes motivos de orgulho nacional. É uma evidência reveladora da liderança norte-americana no campo da pesquisa em saúde, bem como de sua utilização no terreno do *soft-power* a contabilidade da presença de pesquisadores norte-americanos nas listas de prêmios Nobel de Fisiologia e Medicina. Entre 1945 e 2012 foram 151 premiados e 84 eram norte-americanos (56%)²⁰. Mas, se aquele discurso é ainda funcional nos planos políticos interno e externo, por que a mudança? Para discutir uma resposta a essa questão, é necessário passar do terreno político para o econômico.

Promessas frustradas?

Há consenso hoje em dia quanto à interpretação de que a “aplicação” da pesquisa básica que alicerçou os postulados de Vannevar Bush sobre a política científica foram as bombas atômicas lançadas sobre o Japão²¹. As aquisições teóricas e experimentais fundamentais da física desenvolvidas no final do século XIX e na primeira metade do século XX foram expressas numa inovação, num produto, num artefato que foi imaginado por uma boa parte dos cientistas básicos envolvidos anteriormente naquelas aquisições científicas, além de ter sido construído com a participação de muitos deles no Projeto Manhattan.

Entretanto, sem maior pretensão de rigor histórico, se poderia dizer que entre o desvelamento da estrutura do DNA (1953) e o lançamento do Projeto Genoma (1990), paulatinamente, a biologia, tendo a frente as suas aquisições a nível molecular, se afirma como a “ciência líder” em substituição à física. Essa posição de “liderança” foi alcançada essencialmente nos terrenos da genética, da bioquímica e da pesquisa clínica e pode

ser avaliada, entre outros indicadores, pelo prestígio social de disciplinas do campo biológico expresso, por exemplo, na informação quase diária dos jornais e revistas sobre novas descobertas nesses campos.

Uma das características mais importantes dessa publicidade de resultados de pesquisas é o seu “gancho” translacional. Habitualmente, há uma promessa de inovações associadas à descoberta anunciada. Mesmo que, numa avaliação equilibrada, a possibilidade da inovação (produto ou processo no mercado) esteja a muitos anos (por vezes décadas) de ser concretizada. A cura do câncer mediante anticorpos monoclonais e vacinas recombinantes, a recuperação de tecidos lesados mediante a manipulação de células-tronco e tantas outras promessas são anunciadas de tal modo que se pode conjecturar que o principal objetivo do anúncio seja o de criar um mecanismo de retroalimentação cuja materialidade mais importante talvez seja a de garantir mais recursos financeiros para a continuidade das pesquisas.

Vinculada a essas promessas e às expectativas sociais por elas criadas, crescem as dúvidas sobre se os recursos financeiros investidos nos capítulos mais dinâmicos da biologia molecular, vale dizer, a genômica, a proteômica e todas as demais “ômicas” que vieram a seguir – além da pesquisa clínica – têm atingido as etapas de translação prometidas em escala e tempo adequados. Em outros termos, crescem as dúvidas se à quantidade de dinheiro colocado à disposição “da bancada” tem correspondido em número e relevância, resultados “na beira do leito” ou “na comunidade”.

Uma estimativa do volume de recursos financeiros investidos pode ser obtida a partir dos dados de desembolso recente do NIH segundo áreas de pesquisa. Aí se evidencia que, em 2011, o primeiro, o segundo e o quarto destinos dos recursos do NIH foram, respectivamente, a pesquisa clínica, a genética e a biotecnologia²². Quando medida por publicações, o crescimento da produção científica nesses campos é exponencial, conforme os Gráficos 1 e 2, que registram o número de documentos sobre a genômica e às demais “ômicas” em anos recentes, a partir dos registros existentes na base Scopus/Elsevier²³.

Na outra ponta da translação, entretanto, essa fartura está longe de existir. De acordo com o já citado trabalho de Khoury et al.²⁴ os autores afirmam que não mais do que 3% das publicações alcancem as etapas T2, T3 e T4.

Em outros termos, o que se passa é que, tomando como ponto de partida o projeto do Ge-

noma Humano (em 1990 orçado em US\$ 15 bilhões para 15 anos), após mais de 20 anos de pesado estímulo financeiro por muitos países, com os EUA à frente, os resultados em termos de inovações decorrentes de translações desde a pes-

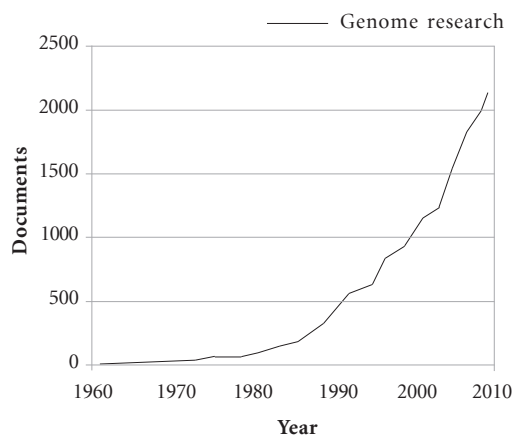


Gráfico 1. Número de documentos sobre pesquisa em genômica presentes na Base SCOPUS/Elsevier. 1960-2010.

Fonte: Jones²³ (Uso do gráfico autorizado por SCOPUS/Elsevier).

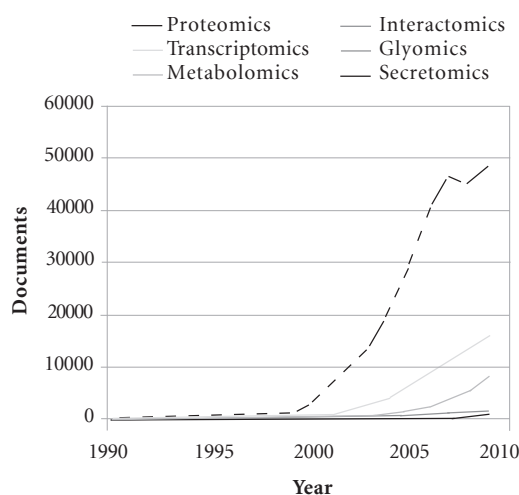


Gráfico 2. Número de documentos sobre pesquisa em áreas pós-genômicas presentes na Base SCOPUS/Elsevier. 1990-2010.

Fonte: Jones²³ (Uso do gráfico autorizado por SCOPUS/Elsevier)

quisa biomédica ainda não são entusiasmantes.

Outra evidência sobre a falta de entusiasmo com os resultados das translações diz respeito ao financiamento de empresas do tipo *start-up* envolvidas com projetos de TR. Além do NIH e de outras agências federais norte-americanas, esse financiamento é realizado por empresas de *venture capital* que captam recursos de investidores dispostos a se associar a projetos com promessa de sucesso, por tempo determinado e com participação nos lucros caso o sucesso se confirme. Nos últimos anos, a atratividade de projetos de TR em *start-ups* biotecnológicas não tem apresentado crescimento sustentado. A partir de 2009, o número de operações e o volume financeiro oscilam, conforme a Tabela 2. Os dados foram retirados de Art Wuster²⁵.

É verdade que a escassez relativa de atratividade pode ser decorrente, não do desencanto dos investidores com a TR, mas da crise econômica que atingiu os EUA e a Europa a partir de 2008. Será, portanto, necessário aguardar a recuperação da economia norte-americana para confirmar ou não a tendência mostrada pelos números da figura.

O descompasso entre as aquisições científicas da biologia molecular e as inovações “na beira do leito” e “na comunidade” poderia ser decorrente de um processo natural de desenvolvimento e maturação de ideias científicas ao ponto das mesmas estarem aptas a fornecer respostas a demandas colocadas pela sociedade. É lícito conjecturar que aquele conhecimento novo talvez ainda necessite de tempo para fazê-lo.

Para explorar esse aspecto da questão, voltamos à história do grande momento da “translação” entre as aquisições teóricas e experimentais

da física do início do século XX e a sua mais visível inovação tecnológica, “colocada no mercado” em 1945. Em 1951, Robert Oppenheimer, então diretor do Laboratório Científico de Los Alamos afirmou:

“as coisas que aprendemos [*durante a guerra*] não são muito importantes. As coisas verdadeiramente novas foram aprendidas em 1890, 1905 e 1920, em todos os anos que conduziram à guerra, e nós pegamos essa árvore carregada de frutos maduros e a sacudimos e delas caíram o radar e as bombas atômicas... O espírito era o de uma exploração frenética e um pouco inescrupulosa do conhecido; não o de uma tentativa sóbria e modesta de penetrar o desconhecido”²¹.

Na nossa leitura, essa citação de um dos líderes do desenvolvimento da bomba atômica revela duas coisas importantes: em primeiro lugar, ele fala do necessário tempo de maturação de ideias científicas (os frutos devem estar maduros) para que a ciência possa responder às demandas da sociedade. Mas Oppenheimer fala também da pressão das demandas sociais para alavancar a “sacudida” na árvore (a exploração frenética e um pouco inescrupulosa do conhecido). Em outros termos, Oppenheimer sugere que a pressão da demanda, neste caso uma pressão política e militar, foi importante para acelerar a “translação”.

Seria possível encontrar uma pressão de demanda correspondente capaz de explicar toda a mobilização político-institucional e os estímulos financeiro-organizacionais associados à TR na conjuntura atual? Algo que, como apontou Oppenheimer na outra conjuntura, pudesse sacudir a árvore carregada de frutos maduros da qual caíssem as inovações no campo da saúde?

A crise da Indústria farmacêutica

É viável supor que essa pressão tenha vindo de um dos mais poderosos setores industriais norte-americanos. Os Estados Unidos são líderes mundiais na descoberta, desenvolvimento, patenteamento, registro, produção e vendas de medicamentos. Com a crescente presença de tecnologias biotecnológicas, a indústria farmacêutica cada vez mais se autodenomina “biofarmacêutica”. Este mercado, em 2011 (US\$ 320 bilhões em vendas), respondeu por 37,4% do mercado coberto pelas 20 maiores empresas globais (US\$ 855 bilhões – cerca de 80% do mercado farmacêutico mundial). No mesmo ano, dentre as dez maiores empresas biofarmacêuticas no mundo, quatro (Pfizer, Merck, Johnson & Johnson e Ab-

Tabela 2. Número e Valor dos investimentos de *Venture Capital* em empresas biotecnológicas vinculadas à genômica. 2006-2012.

Anos	Número de operações (A)	Valor médio das operações [US\$ milhões] (B)	(AxB)
2006	13	13,2	172
2007	8	17,8	143
2008	11	14,3	157
2009	18	19,9	357
2010	19	20,1	381
2011	22	15,1	332
2012	16	24,5	392

Fonte: Modificado de Wuster²⁵.

bott) eram norte-americanas e responderam por cerca de 20% do mercado global²⁶. Em 2008 o setor respondia por 655 mil empregos diretos e 905 mil indiretos, contribuindo com US\$ 114 bilhões para o PIB dos Estados Unidos. Uma indústria com essa pujança não tem alternativa se não a de exercer o seu poder. Nota recente afirma que a indústria biofarmacêutica gastou, desde 1998, US\$ 3,2 bilhões com lobbies e US\$ 183 milhões com doações de campanhas eleitorais²⁷.

Mas a despeito de seu poder e de sua histórica lucratividade, a indústria biofarmacêutica global, inclusive a norte-americana, vive uma crise importante desde a última década do século passado, cujos principais determinantes são o aumento exponencial de custos para o desenvolvimento de novas moléculas, em particular em suas fases mais tardias de pesquisa clínica e a queda da proteção patentária de medicamentos de grande retorno financeiro. O principal indicador da crise é a diminuição do número de registros de moléculas realmente inovadoras nos principais mercados, em particular os registros feitos no *Federal Drug Administration* (FDA)²⁸. Essa crise gerou uma intensa disputa entre firmas pela conquista de *pipelines* promissoras, em particular os pertencentes a empresas de biotecnologia, sendo este campo de conhecimento considerado o caminho alternativo à escassez de moléculas novas (desenvolvidas historicamente pela rota de síntese química). A disputa se expressou por uma grande onda de fusões e aquisições, algumas destas de caráter hostil. Consulta na internet revela que, entre 2010 e 2012, no mínimo 14 empresas farmacêuticas de base biotecnológica mudaram de mãos ou se associaram a empresas biofarmacêuticas maiores. A maior transação nessa onda foi a aquisição hostil da empresa norte-americana Genzyme pela francesa Sanofi-Aventis, no valor de € 14,7 bilhões.

A propósito da crise nos registros de moléculas inovadoras, vale registrar que O FDA anunciou que em 2012 foram registradas 35 novas moléculas inovadoras, número idêntico ao de 2011 e que recupera o número observado em 2004²⁹. Pode ser o início de uma recuperação, bem como uma oscilação eventual. Há que aguardar a continuação da série.

Entretanto, as compras e as fusões não foram a única resposta do setor à crise. Além delas, a reação tem se orientado em mais quatro direções. A primeira são mudanças no modelo geral de negócios, cuja essência reside no refreamento da verticalização nos processos de desenvolvimento e produção, com crescente terceirização.

Aqui, o objetivo principal é o compartilhamento do risco. A segunda é uma mudança de atitude em relação a medicamentos genéricos, que deixaram de ser “criminalizados” e vêm sendo crescentemente incluídos nos porta-fólios das grandes empresas. A terceira tem sido o tensionamento das políticas de proteção à propriedade intelectual em vários países, com a proposição de regras cada vez mais rígidas de proteção da propriedade intelectual mediante patentes. Essas medidas são conhecidas genericamente nos fóruns internacionais como medidas *Trips-Plus* e várias de suas propostas restritivas têm sido incluídas nos acordos bilaterais e multilaterais de livre comércio celebrados entre os Estados Unidos e outros países. Mencione-se, por exemplo, a renúncia à aplicação de algumas flexibilidades dos acordos *Trips*, como a utilização de licenciamentos compulsórios. Finalmente, a quarta direção, na verdade a que chegou primeiro, é a que se poderia chamar de uma radicalização nas estratégias comerciais das grandes farmacêuticas, cujas práticas chegaram a atingir as fronteiras da ética e mesmo da legalidade, o que atestam os recentes acordos celebrados entre farmacêuticas de grande prestígio e a justiça norte-americana. Dentre estes, surpreende o que estabeleceu, em agosto de 2012, multa de US\$ 3 bilhões pelo exercício de práticas comerciais ilegais realizadas pela empresa britânica Glaxo Smith Kline durante a primeira década deste século³⁰.

Em resumo, a situação atual da indústria farmacêutica mundial é a perda de proteção patentária de produtos geradores de grandes receitas, num ambiente de diminuição de lançamentos de novos produtos que os substituam. E como pode ser depreendido do que descrevemos acima, as medidas tomadas pelas empresas ficaram, predominantemente, a cargo dos seus departamentos, financeiro, comercial, de marketing e jurídico. Sendo, no entanto, um setor industrial que se autodenomina “de pesquisa” (rótulo correto, haja vista investimentos em P&D das casas-matrizes em torno a 15% na receita de vendas), tornou-se essencial ouvir algo dos departamentos de P&D. A resposta deste é a necessidade de exploração cada vez maior da rota biotecnológica, na qual o conhecimento oriundo das “ômicas” – insumo fundamental da TR – é essencial.

Torno então à pergunta que foi feita mais acima: seria possível encontrar uma pressão de demanda correspondente capaz de explicar toda a mobilização político-institucional e os estímulos financeiro-organizacionais associados à TR na conjuntura atual? Algo que, como apontou Oppe-

nheimer na outra situação, pudesse colaborar para sacudir a árvore carregada de frutos maduros e, da qual caíssem as inovações no campo da saúde?

A demanda de uma indústria farmacêutica poderosa e em crise, associada a dificuldades de *outputs* científicos em quantidade adequada para atendê-la pode muito bem estar exigindo a intervenção do governo norte-americano através do NIH. O objetivo essencial é o de fomentar algum tipo de esforço adicional da comunidade científica para suprir uma demanda estratégica para o país. Não se trata, a rigor, de uma nova “pesquisa”, nem “medicina”, nem muito menos “ciência”, translacionais. Estes são nomes para marcas de fantasia. Trata-se apenas de estímulos para uma “sacudida” na árvore, para que seus frutos amadureçam e possam então cair. Resta saber se, como aconteceu em 1945, já há frutos maduros na árvore, ou se será necessário esperar mais um pouco.

Mas não se trata de menosprezar a movida. O movimento da TR pode significar uma adequação importante na política científica norte-americana no campo da pesquisa em saúde humana, na medida em que se consiga superar, no âmbito do discurso, aquilo que já tem uma expressão matizada na sua prática política há muito tempo: refiro-me ao princípio número 1 de Vannevar Bush, a saber: “o principal pilar da política científica é a pesquisa básica e a ênfase na pesquisa aplicada prejudica o desenvolvimento daquela”. Caso se logre este feito, não terá sido pouca coisa.

Conclusão

Qual o futuro da TR? Difícil prognosticar, mas alguns aspectos podem ser discutidos. Em primeiro lugar, tudo sugere que, a despeito de seu sucesso, não se trata de uma proposição sustentada em terreno teórico-conceitual sólido. Uma recente discussão conceitual sobre o tema³¹ aponta três dimensões pouco claras nas proposições sobre a TR e que as fragilizam.

A primeira delas é a extensão da “brecha” que a TR se propõe a superar. Por um lado, se considera aquela entre T1 e T2, conforme trabalho aqui citado anteriormente³². Por outro, uma bem mais ampla a superar, entre T1 e T4, seria o objetivo da TR. Em nosso entendimento, essa maior ou menor extensão da brecha a ser superada decorreu da contínua expansão da definição dos limites do escopo da TR, conforme discutido por nós em seção anterior deste texto.

Em segundo lugar, há uma fragilidade nas explicações quanto aos modelos explicativos da

translação. Por um lado, há uma visão linear e unidirecional (da bancada para a beira do leito) que é utilizada pela maioria da bibliografia; outro modelo seria uma translação bidirecional e ainda linear (da bancada para a beira do leito e, por vezes, daí novamente para a bancada); finalmente, uma visão mais complexa, na qual o processo de translação seria um processo dinâmico e de sentido variado. Em nosso modo de ver, estes três modelos de translação nada têm de novo e correspondem, em terreno mais restrito, à discussão dos modelos gerais de explicação do progresso técnico entre o final da Segunda Guerra Mundial e os dias de hoje, a saber: o modelo linear sustentado na perspectiva *science push*, o modelo linear *market pull* e o modelo complexo, combinando estímulos de oferta e demanda e tendo a ciência básica como fonte de oportunidade estratégica³³.

Em terceiro lugar, Laan e Boenink³¹ discutem as ambiguidades sobre a origem da brecha translacional, apontando duas tendências: a primeira que a considera fora dos marcos da ciência como, por exemplo, as dificuldades financeiras, institucionais e de canais de comunicação entre bancada e beira do leito, algo como problemas operacionais que dificultariam uma prática científica mais inclinada a superar brechas para a aplicação de descobertas científicas; a outra situa a origem da brecha ao interior mesmo do fazer científico como, por exemplo, a forma de pesquisar e a percepção que os cientistas têm de seu próprio papel profissional e social. Frisamos nós que as propostas políticas postas em prática pelo governo norte-americano através do NIH tendem a valorizar a primeira das duas visões. Os dois programas de fomento institucional que foram propostos pela agência, os *Clinical and Translational Science Awards* (CTSA) e os *National Centers for the Advancement of Translational Science* (NCATS), buscam superar supostas dificuldades operacionais que estariam tolhendo os caminhos da translação.

A despeito dessas dificuldades conceituais, vale reafirmar a importância de um alinhamento entre o discurso e a prática na política científica nos EUA. Como já observamos mais acima, a maior contribuição da TR para a cultura científica norte-americana talvez seja a produção deste alinhamento no campo da pesquisa em saúde e, em particular, na biomedicina. Entretanto, nos parece válido perguntar o porquê da construção de uma nova marca, com evidentes debilidades teóricas, quando os mesmos EUA já produziram outra construção sobre as relações entre a ciência

cia e a inovação tecnológica com maior abrangência (não apenas relacionada à pesquisa em saúde humana) e, mais relevante ainda, lastreada em sólida evidência teórica e histórica? Referimo-nos ao tema e às propostas discutidas por Donald Stokes em seu muito conhecido livro “O Quadrante de Pasteur”, de 1997²¹.

Entre as inúmeras contribuições do livro de Stokes, uma das mais importantes talvez seja a análise do processo de desconstrução política do paradigma orientador das relações entre ciência e inovação nos EUA desde 1945, processo até então ainda não encerrado (o livro de Stokes é de 1997). Para o ponto em que se encontrava o debate no final do século passado, Stokes sumariza cinco pontos que deveriam orientar a sua continuidade. São eles:

1. “A visão paradigmática da ciência e da tecnologia que emergiu da Segunda Guerra Mundial forneceu uma descrição notoriamente incompleta do relacionamento real entre a pesquisa básica e a inovação tecnológica”.

2. “A incompletude do paradigma do pós-guerra está prejudicando o diálogo entre a comunidade científica e a comunidade política e atrapalhando a busca por um novo pacto entre ciência e governo”.

3. “Uma visão mais realista do relacionamento entre a ciência e a tecnologia deve reservar espaço para o papel criticamente importante da pesquisa básica inspirada pelo uso, de fazer a ligação entre as trajetórias semiautônomas do entendimento científico e do conhecimento tecnológico”. Vale lembrar que Stokes localiza a ‘pesquisa básica inspirada pelo uso’ em seu ‘Quadrante de Pasteur’, com o nome de pesquisa estratégica.

4. “Um entendimento mais claro, por parte das comunidades científica e política, do que a pesquisa básica inspirada pelo uso pode ajudar a renovar o pacto entre a ciência e o governo, um pacto que deve também conferir apoio à pesquisa básica pura”.

5. “Só se poderão construir agendas de pesquisa básica inspirada pelo uso por meio da conjugação de avaliações bem fundamentadas das promessas de pesquisa e das necessidades da sociedade”.

No nosso modo de ver, aí estaria uma boa agenda para que se pudesse encaminhar uma discussão sobre o futuro da TR. Uma agenda politicamente comprometida e conceitualmente fundamentada.

Um segundo aspecto a ser discutido é a eficácia e a sustentabilidade da TR fora das fronteiras

norte-americanas. Se a nossa interpretação da sinergia conjuntural de interesses entre indústria (demanda), comunidade científica da saúde (oferta) e governo (NIH) como motor da construção do modelo da TR for confirmada, é lícito supor que esse modelo será mais consistente e sustentável nos países com sistemas nacionais de inovação maduros ou, pelo menos, em situação de *catching-up*, conforme o enquadramento proposto em algumas linhas de pesquisa existentes entre nós³⁴⁻³⁶. Países com sistemas de inovação imaturos, como é o caso do Brasil, mesmo que com um parque científico importante no campo da saúde, tenderão a não reproduzir com eficiência o modelo do NIH.

O caso brasileiro

Se for verdadeira a interpretação abraçada nesse texto, de que a aparição e o desenvolvimento da TR nos EUA decorrem de uma conjuntura na qual a demanda estabelecida por uma indústria cujo componente tecnológico possui forte base científica, politicamente poderosa e em crise não tem sido atendida a tempo e a hora pelos resultados de pesquisas que se esperaria alimentá-la, cabe indagar sobre a inserção do Brasil nessa equação.

Como já foi observado mais acima, o discurso – e até certo ponto também a prática – da TR se dissemina desde a potência líder mundial para os outros países centrais que, como ela, são também possuidores de sistemas nacionais de inovação maduros no setor de saúde. É possível imaginar que países com sistemas em situação de *catching up* sejam também crescentemente envolvidos nesse ambiente. Mesmo países com sistemas nacionais de inovação imaturos, mas com componentes setoriais diferenciados, podem estar interessados no modelo TR. Por exemplo, no exercício grosseiro de busca por documentos que tratam do tema da TR mencionado na abertura deste texto, verificamos que a Índia, que se apresenta na web num padrão similar aos países centrais e que ainda não tem um sistema nacional de inovação maduro³⁷, por certo já amadureceu seu componente setorial de saúde mediante o desenvolvimento de uma poderosa indústria farmacêutica, hoje em dia um *player* mundial.

Não é o caso brasileiro. Muito embora em franca evolução no último decênio (para a indústria farmacêutica)³⁸, o nosso sistema nacional de inovação, incluído aí seu componente setorial de saúde ainda não foi capaz de desenvolver as instituições e os mecanismos suficientes para que se

possa considerar que entramos numa fase de *catching-up*³⁷. Na vertente mais desenvolvida desse sistema, que está no lado da oferta, o país vem galgando posições no cenário internacional conforme revelam os levantamentos em bases de dados que indexam trabalhos publicados, bem como na massa crítica envolvida. E neste contexto, o setor de saúde humana é um dos destaques³⁹. Na comparação interna, o setor de saúde humana é aquele com maior capacidade instalada, seja em número de grupos de pesquisa ativos⁴⁰, seja em número de programas de pós-graduação recomendados, segundo a CAPES/MEC.

A vertente da demanda, entretanto, revela um complexo industrial da saúde ainda em desenvolvimento, seja quando relacionado com a complexidade e o tamanho da economia brasileira, seja com a dimensão do mercado interno, seja com sua projeção no mercado global. No segmento de equipamentos de saúde, observam-se concentração e internacionalização crescentes, em particular nos nichos mais intensos em tecnologia (eletroeletrônico, óptico e de mecânica de precisão). No segmento de vacinas a presença quase exclusiva do setor público no desenvolvimento e produção é, por um lado, solução (regulação de mercado e melhor aderência da produção às prioridades de saúde pública), mas é também um problema (maior dificuldade no desenvolvimento e introdução de vacinas modernas). E no segmento farmoquímico/farmacêutico, o quadro enseja otimismo, mas com a consciência de que os desafios são ainda gigantescos. Após sua quase completa destruição durante o período de abertura comercial dos anos 90 (principalmente no componente farmoquímico), a partir da introdução da Lei dos genéricos (2000) vem se observando um crescimento vigoroso e sustentado. Indústrias de capital nacional encontram-se hoje entre as maiores do mercado brasileiro e ensaiam seus primeiros passos consistentes na busca do desenvolvimento de produtos inovadores. Entretanto, se a aposta no nicho dos genéricos vem garantindo até hoje certa imunidade da indústria brasileira face à crise da Farma mundial, o crescimento das atividades mais sofisticadas de inovação farão com que essa imunidade diminua muito de intensidade. Em particular no universo das rotas produtivas biológicas.

Tal qual no segmento dos equipamentos, no ambiente farmoquímico/farmacêutico há também um processo de internacionalização em curso. No nosso tema, que é a relação entre a criação científica e a solução de problemas de saúde mediante produtos e processos inovadores, a in-

ternacionalização é uma ameaça importante, haja vista que as empresas multinacionais têm dificuldade de realizar etapas importantes de pesquisa e desenvolvimento em países periféricos. A quase totalidade das despesas realizadas no Brasil declaradas por empresas farmacêuticas transnacionais dizem respeito a ensaios clínicos em suas fases III e IV, nos quais quase não existe participação de grupos de pesquisa de bancada. Além disso, nesses ensaios, os graus de liberdade dos pesquisadores clínicos brasileiros costumam ser muito limitados pela adesão estrita a protocolos elaborados também no exterior.

Não é nova a constatação de que, entre outras, as dificuldades enfrentadas pelas políticas de ciência, tecnologia e inovação no Brasil residem no fato de que o nosso sistema científico-tecnológico se organiza essencialmente segundo padrões de oferta de conhecimento. Menos, talvez, pelo grande e sustentado apoio aos grupos de pesquisa científica ao longo do tempo e mais pelo padrão de industrialização brasileiro, desde os anos 50 do século passado⁴¹. Visto por outro ângulo, as dificuldades e a intermitência nas relações entre a pesquisa científica, a tecnologia e as inovações ocorreriam menos por uma falta de preocupação dos pesquisadores em orientar suas atividades para responder às demandas do setor produtivo, e mais pela ausência dessa demanda em direção às atividades de pesquisa que embutam promessas de serem desenvolvidas.

É no contexto das relações entre oferta e demanda de conhecimento no campo da saúde humana que se situa a proposta da TR. Seu objetivo, como vimos, é alterar a forma de relacionamento entre os pesquisadores e a indústria a partir de um reforço na oferta, que hoje em dia estaria aquém das exigências das demandas das empresas farmacêuticas. Uma alteração, portanto, nas tradicionais e intensas relações universidade-empresa nos países centrais. Esta, decididamente, não é a situação brasileira. Para nós, o foco principal do problema é estimular a demanda das empresas (e também do sistema de saúde). Apenas secundariamente, buscar reorientar ou mesmo estimular a oferta de conhecimento.

Estudo recente revela que as relações entre grupos de pesquisa e empresas no Brasil vêm crescendo⁴². Entretanto, sugere também que elas são mais fortes nas situações nas quais estão envolvidas tecnologias de média e baixa intensidade. Além disso, a indústria da saúde não é especialmente mencionada como uma das “campeãs” no item da interação com as universidades. Enfatizamos este último aspecto na medida em que

a TR envolve especialmente atividades genômicas e pós-genômicas no campo da biologia molecular, isto é, atividades de alta tecnologia.

Entretanto, a situação brasileira introduz outra vertente de análise, que é a existência de um sistema de saúde público e universal potencialmente demandante e um mercado interno importante e crescente como consequência de políticas de inclusão social. Daí que uma política industrial setorial fortemente fomentada pelo mercado público poderá vir a ser um caminho para o desenvolvimento de uma indústria da saúde hoje ainda carente de densidade tecnológica autóctone, mas que poderá se tornar, no médio prazo, demandante regular de conhecimento ao parque científico de saúde. No entanto, esse caminho ganhará maior viabilidade no contexto da construção de uma política setorial de ciência, tecnologia e inovação na qual o gestor do sistema público de saúde tenha grande presença e, por que não dizer, posição de liderança. Em outras palavras, uma política na qual a demanda da sociedade por mais e melhores serviços e produtos de saúde tenha um papel central.

Desde o ano 2000, com a criação do Departamento de Ciência e Tecnologia do Ministério da Saúde e, principalmente a partir de 2003 com a inauguração da sua Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, o ministério está minimamente apetrechado para o cumprimento dessa missão. Resta perseverar na construção dessa política que, a nosso ver, nos últimos dez anos talvez tenha avançado mais no lado da de-

manda, através do fortalecimento do mercado público como demandante do Complexo Industrial da Saúde brasileiro⁴³. Estratégia correta, uma vez que a mobilização da nossa capacidade instalada em pesquisa científica dar-se-á por pressões de demanda desse complexo.

Entretanto, no nosso entender, para que uma política dessa natureza seja consequente, o gestor público deve liderar também a política no que se refere à organização da oferta de conhecimento, mediante o fomento aos grupos que realizam pesquisa científica no campo da saúde, *pari passu* ao fortalecimento da capacidade inovadora das empresas do complexo da saúde. Entendemos que, se ao fortalecimento que já começa a ser observado pelo lado da demanda, não corresponder um correspondente – pelo Ministério da Saúde em cooperação com o Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação – da oferta, poderemos chegar a desconfortável situação de uma árvore sem “frutos a serem sacudidos”, conforme a metáfora de Robert Oppenheimer.

Para tanto, será necessário um olhar especial para todo o amplo leque da investigação científica em saúde – biomédica, clínica, tecnológica e epidemiológica – de modo a priorizar as linhas mais promissoras, muitas delas na vertente denominada por Stokes como ‘pesquisa básica inspirada pelo uso’. Mais do que programas de pesquisa, medicina ou ciência translacionais, este pode ser um caminho para contribuir com o amadurecimento de nosso sistema nacional setorial de inovação.

Referências

1. Khoury MJ, Gwinn M, Ioannides JP. The Emergence of Translational Epidemiology: from scientific discovery to population health impact. *Am J Epidemiol* 2010; 172(5):517-524.
2. Zerhouni EA. Translational and clinical science-time for a new vision. *N Engl J Med* 2005; 353(15): 1621-1623.
3. NIH Roadmap for Medical Research. National Institutes of Health. Fact Sheet. August, 2006. [documento da internet]. [acessado 2013 jan 16]. Disponível em: http://opasi.nih.gov/documents/NIH_Roadmap_FactSheet_Aug06.pdf.
4. Advancing Translational Cancer Research: A Vision of the Cancer Center and SPORE Programs of the Future Report of the P30/P50 Ad Hoc Working Group February 2003. [documento da internet]. [acessado 2013 jan 12]. Disponível em: <http://deainfo.nci.nih.gov/advisory/ncab/workgroup/p30-p50/P30-P50final12feb03.pdf>
5. Sung NS, Crowley Júnior WF, Genel M, Salber P, Sandy L, Sherwood LM, Johnson SB, Catanese V, Tilson H, Getz K, Larson EL, Scheinberg D, Reece EA, Slavkin H, Dobs A, Grebb J, Martinez RA, Korn A, Rimoin D. Central Challenges Facing the National Clinical Research Enterprise. *JAMA* 2003; 289(10):1278-1287.
6. Khoury MJ, Gwinn M, Yoon PW, Dowling N, Moore CA, Bradley L. The continuum of translation research in genomic medicine: how can we accelerate the appropriate integration of human genome discoveries into healthcare and disease prevention? *Genet Med* 2007; 9(10):665-674.
7. Translational research in genomic medicine: Institutional and social aspects (Tri-Gen). [Documento da internet]. [acessado 2013 fev 02]. Disponível em: <http://www.isi.fraunhofer.de/isi-de/t/projekte/sb-tri-gen.php>.
8. Nye Júnior J. Public Diplomacy and Soft Power. *The Annals of the American Academy of Political and Social Science* [documento da internet]. 2008 [acessado 2013 jan 31]; 616: 94. Disponível em: ann.sagepub.com
9. Burke MA, Matlin SA, editors. Global Forum for Health Research, Monitoring Financial Flows for Health Research 2008 In: *Global Forum for Health Research*; nov 2008; Bamako. p. XV.
10. American Association for the Advancement of Science. *R&D Budget and Policy Program*. Guide to R&D Funding Data - Archives Fy 2005 R&D. [acessado 2013 jan 18]. Disponível em: www.aaas.org/spp/rd/fy05.htm.
11. Research America: An Alliance for Discoveries in Health. Investment in U.S. Health Research. [documento da internet]. 2005 [acessado 2013 jan 18]. Disponível em: www.researchamerica.org/app/webroot/uploads/healthdollar2005.pdf
12. Matt Hourihan. November 7, 2012. The Federal R&D Budget: Process and Perspectives - AAAS R&D Budget and Policy Program. [documento da internet]. [acessado 2013 maio 4]. Disponível em: <http://www.aaas.org/spp/rd>
13. Usdin S. Lost in translation: U.S. budget fight over basic, translational research spending by NIH. *BioCentury* 2011; [acessado 2013 jan 20]. Disponível em: <http://www.biocentury.com/promotions/budgetfight/us-budget-fight-over-basic-translational-research-spending-by-nih-a1.htm>.
14. Jogalekar A. The perils of translational research. *Scientific American* 2012; Nov 26. [acessado 2013 jan 20]. Disponível em: <http://blogs.scientificamerican.com/the-curious-wavefunction/2012/11/26/the-perils-of-translational-research/>.
15. Bush V. Science, the Endless Frontier. [acessado 2013 jan 2]. Disponível em: <http://www.nsf.gov/od/lpa/nsf50/vbush1945.htm>.
16. Villela TN, Magacho LAM. *Abordagem histórica do Sistema Nacional de Inovação e o papel das Incubadoras de Empresas na interação entre agentes deste sistema*. [acessado 2013 jan 15]. Disponível em: http://www.redetec.org.br/publique/media/PUC-Rio-T-2_1.pdf.
17. Smith BLR. American science policy since World War II. In: Smith BLR, editor. *Policy Dissarray, 1966-1980*. Washington: The Brookings Institution; 1990. p.73-107.
18. Smith BLR. *American science policy since World War II*. In: Smith BLR. *The Reagan era: a new consensus?*. Washington, D.C.: The Brookings Institution; 1990. p.109.
19. Wadman M. *NIH director grilled over translational research centre*. Nature News Blog. [acessado 2013 mar 20]. Disponível em: <http://blogs.nature.com/news/2012/03/nih-director-grilled-over-translational-research-center.html>.
20. Wikipedia. List of Nobel laureates in Physiology or Medicine; 2013. [acessado 2013 fev 12]. Disponível em: http://en.wikipedia.org/wiki/List_of_Nobel_laureates_in_Physiology_or_Medicine.
21. Stokes D.E. - O quadrante de Pasteur: a ciência básica e a inovação tecnológica. Tradução de José Emilio Maiorino. Campinas, SP: Editora da UNICAMP; 2005. p. 16-20.
22. National Institutes of Health. *Estimates of Funding for Various Research, Condition, and Disease Categories (RCDC)*; 2012. (Table Published Febr 13). [acessado 2013 jan 30]. Disponível em: report.nih.gov/categorical_spending.aspx.
23. Jones T. Research Trends. September 2010. "Omics": genomics' offspring shed light on biodiversity. [acessado 2013 jan 20]. Disponível em: www.researchtrends.com/issue19-september-2010/%E2%80%9CComics%E2%80%9D-genomics%E2%80%99-offspring-shed-light-on-biodiversity/.
24. Khoury MJ, Gwinn M, Yoon PW, Dowling N, Moore CA, Bradley L. The continuum of translation research in genomic medicine: how can we accelerate the appropriate integration of human genome discoveries into healthcare and disease prevention? *Genet Med* 2007; 9(10):665-674.

25. Wuster A. Seqonomics: The Economics of Personalised Medicine. How bad a year has 2012 actually been for genomic investments? [acessado 2013 jan 24]. Disponível em: <http://seqonomics.blogspot.com.br/2012/08/could-2012-be-best-year-ever-for.html>.
26. IMS Health. Top-Line Market Data. Top 20 Global Corporations, 2011, Total Audited Markets. [acessado 2013 fev 14]. Disponível em: <http://www.imshealth.com/portal/site/ims/menuitem.5ad1c081663fdf9b41d84b903208c22a/?vgnnextoid=fbc65890d33ee210VgnVCM10000071812ca2RCRD&vgnnextfmt=default>.
27. Huff Post Politics. Auction 2012: How Drug Companies Game Washington. [documento da internet]. [acessado 2013 mar 19]. Disponível em: www.huffingtonpost.com/2012/02/01/auction-2012-drug-companies-lobby_n_1245543.html.
28. Kaitin KI. Deconstructing the Drug Development Process: The New Face of Innovation. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 2010; 87(3):356-361.
29. Reuters US Edition - FDA new drug approvals hit 16-year high in 2012. [documento da internet]. [acessado 2013 fev 18]. Disponível em: <http://www.reuters.com/article/2012/12/31/us-pharmaceuticals-fda-approvals-idUSBRE8BU0EK20121231>.
30. USA Today. Money. Drug giant Glaxo pleads guilty, fined \$3B for drug marketing. [documento da internet]. [acessado 2013 mar 19]. Disponível em: <http://usatoday30.usatoday.com/money/industries/health/drugs/story/2012-07-02/glaxosmithkline-pleads-guilty-3B-fine-illicit-promotion-prescription-drugs/55979616/1>.
31. Laan ALVD, Boenink M. Beyond Bench and Bedside: Disentangling the Concept of Translational Research. *Health Care Anal* 2012; Dec. [acessado 2013 jan 25]. Disponível em: http://download.springer.com/static/pdf/423/art%253A10.1007%252Fs10728-012-0236-x.pdf?auth66=1361368928_915a2add5d2d0baaf8bb086e0d6b1214&ext=.pdf
32. Houry MJ, Gwinn M, Yoon PW, Dowling N, Moore CA, Bradley L. The continuum of translation research in genomic medicine: how can we accelerate the appropriate integration of human genome discoveries into healthcare and disease prevention? *Genet Med* 2007; 9(10):665-674.
33. Ruivo B. 'Phases' or 'paradigms' of Science policy? *Science and Public Policy* 1994; 21(3):157-164.
34. Albuquerque EM. Sistema Nacional de Inovação no Brasil: uma análise introdutória a partir dos dados disponíveis sobre a ciência e tecnologia. *Rev. de Economia Política* 1996; 16(63):56-72.
35. Albuquerque E, Cassiolato JE. As especificidades do sistema de inovação do setor saúde: uma resenha da literatura como introdução a uma discussão sobre o caso brasileiro. São Paulo: FeSBE; 2000. (Estudos FeSBE I). [acessado 2013 mar 19]. Disponível em: www.fesbe.org.br.
36. Albuquerque EM, Souza SGA, Baessa AR. Pesquisa e inovação em saúde: uma discussão a partir da literatura sobre economia da tecnologia. *Cien Saude Colet* 2004; 9(2):277-294.
37. Suzigan W, Albuquerque EM. A interação universidades e empresas em perspectiva histórica no Brasil. In: Suzigan W, Albuquerque EM, Cario SAF, organizadores. *Em busca da inovação*. Interação universidade-empresa no Brasil. Belo Horizonte: Autêntica Editora; 2011. p. 17. (Economia Política e Sociedade).
38. Palmeira Filho PL, Pieroni JP, Antunes A, Bomtempo JV. O desafio do financiamento à inovação farmacêutica no Brasil: a experiência do BNDES Profarma. *Rev BNDES* 2012; 37(junho):67-90.
39. Zago MA. *Perfil da Produção Científica Brasileira*. Mesa de discussão tecnológica. Inovações tecnológicas no Brasil. 2011. FAPESP: São Paulo; 2011.
40. Guimarães R, Souza LEPE, Santos LMP. Ciência, Tecnologia e Pesquisa em Saúde no Brasil. In: Giovanella L, Escorel S, Lobato LVC, Noronha JC, Carvalho AI, organizadores. *Políticas e Sistemas de Saúde no Brasil*. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz; 2012. p. 239-257.
41. Guimarães EA, Erber F, Araújo Júnior JT. *A Política Científica e Tecnológica*. Rio de Janeiro: Jorge Zahar Ed.; 1985. (Coleção Os anos de autoritarismo)
42. Pinho M. A visão das empresas sobre as relações entre universidade e empresa no Brasil: uma análise baseada nas categorias de intensidade tecnológica. *Rev. Economia* 2011; 37(N. Esp.):279-306.
43. Gadelha CAG. O complexo industrial da saúde e a necessidade de um enfoque dinâmico na economia da saúde. *Cien Saude Colet* 2003; 8(2):521-535.

Artigo apresentado em 12/03/2013

Aprovado em 20/04/2013

Versão final apresentada em 23/04/2013

Review

Translational Research in the Era of Precision Medicine: Where We Are and Where We Will Go

Ruggero De Maria Marchiano ^{1,2,3}, Gabriele Di Sante ^{1,3,*}, Geny Piro ^{3,4} , Carmine Carbone ^{3,4},
Giampaolo Tortora ^{3,4,5}, Luca Boldrini ^{3,6} , Antonella Pietragalla ^{3,7} , Gennaro Daniele ^{3,7},
Maria Tredicine ^{1,3}, Alfredo Cesario ^{2,3} , Vincenzo Valentini ^{3,6,8}, Daniela Gallo ^{3,7,9} ,
Gabriele Babini ^{3,7}, Marika D’Oria ^{2,3}  and Giovanni Scambia ^{2,3,7,9}

- ¹ Department of Translational Medicine and Surgery, Section of General Pathology, Università Cattolica del Sacro Cuore, 00168 Rome, Italy; ruggero.demaria@unicatt.it or ruggero.demariamarchiano@policlinicogemelli.it (R.D.M.M.); maria.tredicine@unicatt.it (M.T.)
- ² Scientific Direction, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, 00168 Rome, Italy; alfredo.cesario@policlinicogemelli.it (A.C.); marika.doria@policlinicogemelli.it (M.D.); giovanni.scambia@policlinicogemelli.it or giovanni.scambia@unicatt.it (G.S.)
- ³ Comprehensive Cancer Center—Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, 00168 Rome, Italy; geny.piro@guest.policlinicogemelli.it (G.P.); carmine.carbone@guest.policlinicogemelli.it (C.C.); giampaolo.tortora@policlinicogemelli.it or giampaolo.tortora@unicatt.it (G.T.); luca.boldrini@policlinicogemelli.it (L.B.); antonella.pietragalla@policlinicogemelli.it (A.P.); gennaro.daniele@policlinicogemelli.it (G.D.); vincenzo.valentini@unicatt.it or vincenzo.valentini@policlinicogemelli.it (V.V.); daniela.gallo@policlinicogemelli.it or daniela.gallo@unicatt.it (D.G.); gabriele.babini@policlinicogemelli.it (G.B.)
- ⁴ Medical Oncology, Department of Medical and Surgical Sciences, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, 00168 Rome, Italy
- ⁵ Department of Translational Medicine and Surgery, Section of Oncology, Università Cattolica del Sacro Cuore, 00168 Rome, Italy
- ⁶ Department of Radiology, Radiation Oncology and Hematology, UOC Radioterapia Oncologica, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, 00168 Rome, Italy
- ⁷ Unità di Medicina Traslationale per la Salute della Donna e del Bambino, Dipartimento Scienze della Salute della Donna, del Bambino e di Sanità Pubblica, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, 00168 Rome, Italy
- ⁸ Institute of Radiology, Università Cattolica Del Sacro Cuore, 00168 Rome, Italy
- ⁹ Dipartimento Universitario Scienze della Vita e Sanità Pubblica, Sezione di Ginecologia ed Ostetricia, Università Cattolica del Sacro Cuore, 00168 Rome, Italy
- * Correspondence: gabriele.disante@unicatt.it; Tel.: +39-06-3015-4914



Citation: De Maria Marchiano, R.; Di Sante, G.; Piro, G.; Carbone, C.; Tortora, G.; Boldrini, L.; Pietragalla, A.; Daniele, G.; Tredicine, M.; Cesario, A.; et al. Translational Research in the Era of Precision Medicine: Where We Are and Where We Will Go. *J. Pers. Med.* **2021**, *11*, 216. <https://doi.org/10.3390/jpm11030216>

Academic Editor: David S. Gibson

Received: 18 February 2021

Accepted: 15 March 2021

Published: 18 March 2021

Publisher’s Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: The advent of Precision Medicine has globally revolutionized the approach of translational research suggesting a patient-centric vision with therapeutic choices driven by the identification of specific predictive biomarkers of response to avoid ineffective therapies and reduce adverse effects. The spread of “multi-omics” analysis and the use of sensors, together with the ability to acquire clinical, behavioral, and environmental information on a large scale, will allow the digitization of the state of health or disease of each person, and the creation of a global health management system capable of generating real-time knowledge and new opportunities for prevention and therapy in the individual person (high-definition medicine). Real world data-based translational applications represent a promising alternative to the traditional evidence-based medicine (EBM) approaches that are based on the use of randomized clinical trials to test the selected hypothesis. Multi-modality data integration is necessary for example in precision oncology where an Avatar interface allows several simulations in order to define the best therapeutic scheme for each cancer patient.

Keywords: omics; personalized medicine; Precision Medicine; high-definition medicine

1. Introduction

Translational research is a rapidly evolving area of biomedical research that aims to facilitate and speed up the transfer of scientific discoveries into clinical practice. It has emerged as a scientific discipline rather recently, in order to fill the gap between clinical and basic research area. The term “translational research” was first used in the national cancer program of United States in the 1990s and then gradually appeared in academic context and educational programs worldwide. A PubMed bibliographic search, using “translational research” OR “translational medicine” terms in the title/abstract field of manuscripts published up to 2020, resulted in 13,109 records starting from the early 1990s. The number of published scientific papers has constantly climbed each year over the past decades with nearly 85% of articles having been published in the last 10 years.

Barry S. Collier, vice president for Medical Affairs and Professor of the Rockefeller University, defined translational science as “the application of the scientific method to address a health need”. Indeed, although translational research is built on the progress of basic research sharing technologies and skills with it, it is characterized by the primary mission to quickly transform and apply the acquired theoretical knowledge and experimental breakthroughs into new health products and diagnostic/therapeutic tools. Similarly, the reverse flow of information, materials and skills returning to laboratory bench from the clinic is critical for science progression and it should not be overlooked. Indeed, laboratory research is modeled by the continuous comparison with the clinic integrating questions and observations, efficacy data, and molecular mechanisms. On this regard, the Nobel Laureate biologist Sydney Brenner, stressed the importance of failed clinical trials and patients’ unexpected responses as valuable “human experiments” to stimulate new hypotheses that may help refine the route in its next iteration [1].

The advent of Precision Medicine has globally revolutionized the approach of research suggesting a patient-centric vision with therapeutic choices driven by the identification of specific predictive biomarkers of response to avoid ineffective therapies and reduce adverse effects. While conventional medicine is historically designed for the “average patient” with a “one-size-fits-all” approach, the new point of view takes into account individual differences in patients.

The final goal is to obtain the most detailed characterization of each patient identifying genetic and molecular singularities through omics technologies, such as next-generation sequencing platforms, immunohistochemical and flow cytometric analysis, microbiota assessment, proteomics, transcriptomic, and metabolomics.

In addition to the implementation of the most innovative “omics” techniques, the ability to develop predictable, reproducible, and reliable preclinical study models is an essential tool to accelerate the successful incorporation of Precision Medicine into mainstream clinical practice. In the oncology field, for instance, the evolution of research technologies has led to the generation of genetically engineered animal models spontaneously developing tumors, patient-derived xenografts and humanized immune-avatar models in which host immune system is replaced by patient’s cells [2–6]. Thus, precision animal modeling is the link between individualized care in human and advances in animal technologies and genetic manipulation. To fully accomplish their role, precision animal models have to be designed to reflect the variability observed in human cohorts in order to define downstream functional consequences and to discriminate causal from correlative factors at relevant efficiency [7]. These study models give the possibility to carry out multi-level exploration of the effects of genetic variants, environmental exposures, or candidate therapeutic strategies in a way that would be impossible or hard to achieve in human studies.

Finally, the increasing amount of multidimensional data streams coming from omics technologies and digital-sensing devices requires the development of standardized methods of data aggregation and analysis, taking advantage from artificial intelligence with emerging computational techniques, such as machine learning as well as sophisticated cloud computing approaches for data sharing. This review will dissect the different aspects of the present and the future of personalized and translational research, specifically focus-

ing on the rapid evolution of omics approaches and of available technologies, highlighting few initiatives as examples of the ongoing projects, and describing the advantages and the challenges of this new era of Medicine.

2. The Evolution of Translational Precision Medicine Research

Although the discipline of Precision Medicine may be considered a relatively young field, the underlying concept is not new and can be found as isolated genial intuitions over the last century. The discovery of blood groups in 1901 by Karl Landsteiner may be accounted as one of the first instances of recognizing differences in patient's biology and applying a stratification strategy in order to match blood donors with their recipients and improve transfusion safety. However, the predictive ability of science had to wait the development of the surrounding technologic ecosystem to fully show its revolutionary potential.

In the second half of 1950, Friedrich Vogel coined the term "pharmacogenetics" as the study of genetics role in drug response and it has been proposed for the first time that inheritance might explain why many individuals differ in drug efficacy and in adverse reactions susceptibility [8].

A milestone in Precision Medicine evolution has been reached in 1998 with the approval of the first matched drug and diagnostic test for monoclonal antibody trastuzumab in breast-cancer patients overexpressing HER2 protein. Another breakthrough achievement in molecularly-driven therapeutic strategy was the introduction of imatinib for the treatment of chronic myeloid leukemia carrying BCR-ABL1 chromosomal translocation [9].

As the mechanistic knowledge of diseases grew together with technology development, Precision Medicine efforts exponentially increased. The advent of genetic age and the end of Human Genome Project in 2003, involving scientists across six nations to sequence the entire human genome, irreversibly changed healthcare approach.

In 2004, the Food and Drugs Administration (FDA) approved the AmpliChip CYP450 pharmacogenetic test, a microarray that classifies patients according to their cytochrome P450 enzymes to determine drug-metabolizing capacity and select the right patient for the right drug at the right dosage. A few years later, the FDA approved a genetic test for CYP2C9 and VKORC1 to improve the prescription of the anticoagulant warfarin [10].

In the last years, the increased availability of multigene panel tests, whole genome/exome sequencing, and innovative omic technologies have deeply implemented scientific tools of Precision Medicine (Figure 1). It is now clear that we are at the beginning of an epochal paradigm shift in health care that relies heavily on large-scale collection of biological, radiological, and bioinformatics datasets.

However, to fully apply Precision Medicine vision, a strong institutional support is needed. Many initiatives are underway to create national implementation strategies for Precision Medicine worldwide [11]. For instance, in 2012 started in UK the "100,000 Genomes Project" with the aim to sequence 100,000 genomes of people with cancer or rare diseases and their families and match with National Health Service records and clinical information to uncover new diagnoses and improved treatments for patients. In 2018, Health Secretary Matt Hancock announced that the goal of the project has been achieved. In 2015, the National Institute of Health (NIH) launched a Precision Medicine initiative, named "All of Us Research Program", to study the genomes and health status of 1 million volunteers with the primary goal of rapidly improving prevention, diagnosis, and treatment of cancer. This is a pioneering participant-centered model aimed to guarantee access to leading edge cancer treatment to all patients. In cancer research field, the era of massive sequencing projects led to unprecedented acceleration toward Precision Medicine. In 2020, the Pan-Cancer Analysis of Whole Genomes (PCAWG) Consortium, an interdisciplinary group of researchers from four continents, presented the most comprehensive and ambitious analysis of cancer genomes so far. This worldwide consortium of scientists carried out integrative analyses of 2658 whole-cancer genomes, matching normal tissues and 1188 transcriptomes across 38 tumor types focusing on cancer drivers [12], non-coding

changes [13], mutational signatures [14], structural variants [15], cancer evolution [16], and RNA alterations [17]. Such large-scale initiatives from cooperative groups, pooling together huge numbers of samples and clinical data, is a powerful way to uncover new druggable targets which can be used to tailor therapy to individual patients.

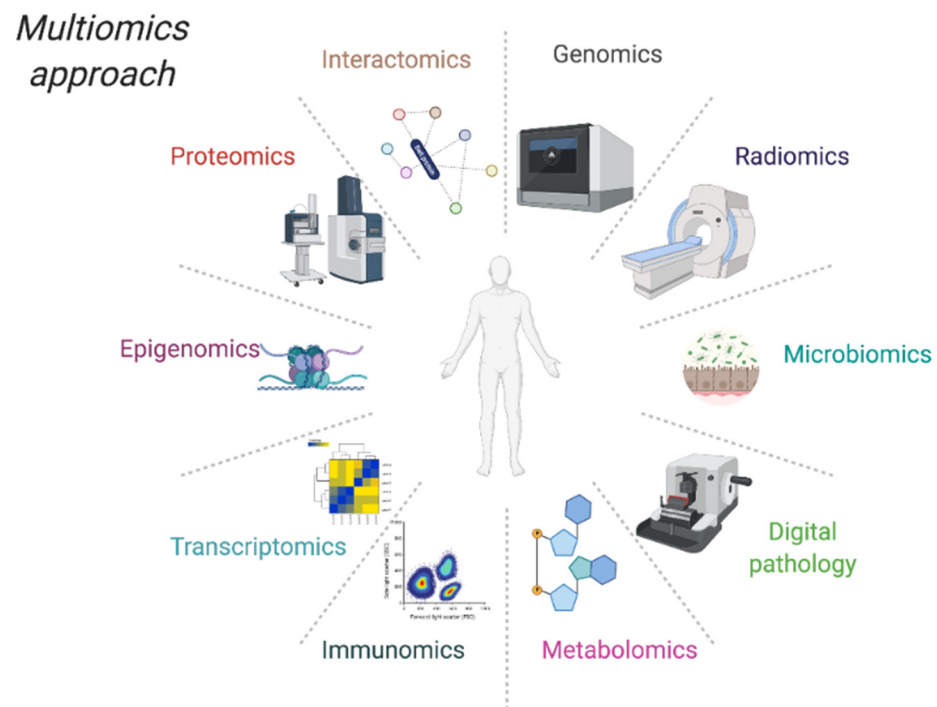


Figure 1. Scheme of “MultiOmics” approach(es). Created with [Biorender.com](https://www.biorender.com/).

Recently, numerous therapeutic development platforms have been proposed, such as the pan-UK multicenter PRECISION-Panc platform to accelerate the translation of preclinical molecular advances into clinical practice for pancreatic cancer patients finding the right trial for each patient [18,19].

Another ground-breaking initiative comes from the U.S. Pancreatic Cancer Action Network (PanCAN) which is the first pancreatic cancer non-profit organization to develop, sponsor, and lead an adaptive nationwide clinical trial platform, the Precision Promise platform trial (NCT04229004).

3. Real-World Data for Translational Research

The rapid technological development that has characterized all the fields of biomedical research in the last years has led to a significant increase of data availability, boosting data dimensionality and inter-actionability.

The validation of new data categories, stemmed out the availability of omics data, opened new frameworks of personalized medicine and translational research.

The number of variables on which the clinical decisional process currently relies in the field of oncology can be considered as a significant example: Abernethy and colleagues have demonstrated that a human is able to simultaneously manage up to five factors in his decision making process (e.g., demographical data like sex or age, signs, and symptoms), while the potential number of decisional variables could rise up several thousand from different knowledge domains (e.g., omics sciences) [20].

This huge amount of data needs to be collected, categorized, and analyzed using appropriate tools and the use of informatics and artificial intelligence has become therefore crucial to support humans in these tasks.

Electronic health record (EHR) archiving systems have rapidly become fundamental tools and it has been demonstrated that healthcare professionals spend two hours of EHR related back office work for each clinical activity hour dedicated to the patient [21].

In addition to the traditional sources of data, there is great interest in data harvested from real life contexts, the so called “real world data” (RWD) that are changing data analysis and interpretation paradigms.

Despite their promising use in research activities, a conclusive definition of RWD is still an object of debate in the scientific community, varying from “data that are not collected in conventional randomized clinical trials”, to “data obtained by any non-interventional methodology that describe what is happening in normal clinical practice” [22].

The European commission has recently released a more comprehensive definition for health RWD, describing them as data collected in medical records, registries, administrative or insurance related databases, or through surveys and mobile applications (accessed on 28 February 2021, https://ec.europa.eu/research/health/pdf/factsheets/real_world_data_factsheet.pdf).

RWD-based translational applications represent a promising alternative to the traditional evidence-based medicine (EBM) approaches that are based on the use of randomized clinical trials to test the selected hypothesis. The RWD approach should not be considered opposite the traditional EBM, but only different from it in terms of collected data quality and dimension, collection methodologies and interpretation.

More specifically, EBM studies have rigid patients’ inclusion and exclusion criteria and aim to answer to a very specific question (e.g., the efficacy of a given treatment on a specific population affected by a single disease). The results of these studies are then summarized in guidelines that support the clinical decision-making process: despite being practical and easy to use tools, these guidelines hardly take into account the different characteristics of the single patients, limiting the impact and the potentialities of a more comprehensive and aware use of all the available data.

The aforementioned characteristics make standard Randomized Control Trial unable to answer the always more complex questions raised by precision and personalized medicine, requiring a paradigm shift in the generation of clinical and translational scientific evidence [23].

Researchers aim therefore to integrate RWD in an innovative conjugation of systems medicine, targeting a more efficacious data governance and enhancing data and knowledge transferability.

However, the comprehensive integration of these data still presents numerous flaws connected to different domains, which are no longer contained in the traditional 4Vs of big data (volume, variety, velocity, and veracity) [24], such as:

- Classification: with ontological inconsistencies at registry, procedural, and research levels.
- Quality: with syntactic (e.g., uterine cancer in a man), semantic (e.g., erroneous meaning assignments), or research (e.g., inconsistent correlations) relevance.
- Privacy and intellectual property.
- Technical: relative to informatics or computational limits.

These limits do not allow to take full advantage of healthcare RWD as a complete research tool, representing a significant obstacle for their introduction in clinical and research practice, either from an authorization, economical or academic perspectives [25–27].

The introduction of innovative RWD data management AI-based platforms is therefore strongly needed and will allow a more efficient application of translational-based decisional support systems, personalized approaches and multi-omics predictive models. These tools are able to collect and elaborate previously inconceivable amounts of data, leading clinicians to completely rethink patients’ paths of care, exploring previously unknown correlations among variables relevant to different and apparently not correlated knowledge domains (e.g., patient’s prognosis and the quantitative features of his bioimages) [28].

The informatics architecture of this kind of platform should provide for the continuous interaction of four structural layers, interconnected and interdependent among them [29].

The first layer (computing layer) is represented by hardware and software computational resources.

The following second layer (information layer) is represented by a data catalog and data actionability level, that aims to identify the most appropriate ontological and algorithmic approach, moving from traditional statistics approaches (i.e., regression models), to more advanced machine learning, deep learning, and cognitive analysis applications.

The third layer (user layer) is represented by multidisciplinary working groups in which researchers and clinicians interact with information technologists to run the translational analysis and optimize the applied AI tools [30].

The fourth and last layer (market layer) is oriented towards industrial research partners and stakeholders: synthetic RWD data are exposed for the joint development of models and decisional support systems in protected virtual environments [28,31].

Health data management and interpretation represent for sure one of the most significant and contemporary challenges for all the biomedical sciences and particularly for medicine. New professional figures of clinical data scientists will therefore be needed in the nearest future, open to the introduction and exploration of these innovative research techniques based on the complex AI analysis of translational, clinical, and patient generated RWD.

4. Omics Data for Translational Research

Personalized medicine revolutionized disease treatment along with the parallel development of innovative technologies: (i) omics technology for the digitalization of genetic, biological, and morphological characteristics of patient and pathological tissues; (ii) analytic instruments to directly monitor relevant individual or environmental biological and clinical parameters; (iii) technological analysis of big data (e.g., machine learning and artificial intelligence); and (iv) technology of connection and sharing of the data (file systems, Map-Reduce program systems, resilient distributed datasets, etc.).

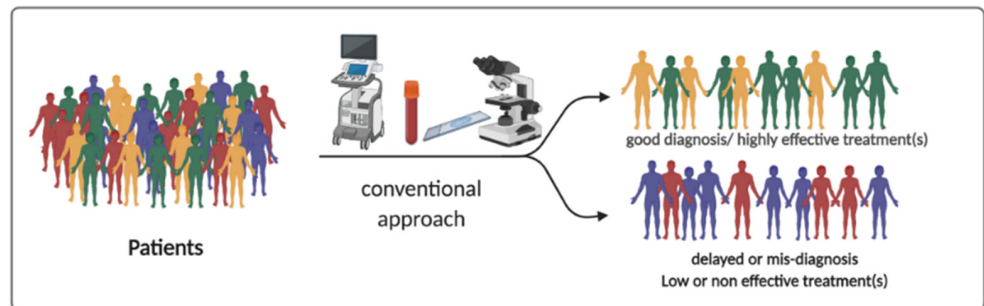
The widespread use of omics analyses and sensors, together with the ability to acquire huge clinical, environmental, and behavioral information, will lead to the digitalization of the monitoring of people's health and disease, and to the creation of a global system of real-time management, toward new opportunity for prevention and therapy of the individual person (high-definition medicine, Figure 2).

Further characterization of tissue/systemic dysfunction at a molecular level will enhance our ability to understand, explain, and apply the omics analyses: genomics, epigenomics, transcriptomics, proteomics, interactomics, metabolomics, microbiomics, radiomics, each of these disciplines evaluates different biological and environmental aspects (Figure 1). Moreover, their costs are dramatically decreasing. Although the enormous availability of data, the revolution of the personalized medicine cannot be associated to the Information and Communication Technologies (ICT) instruments or to the ones that have been developed to acquire and analyze data. In fact, personalized medicine is the product of informatics and engineering sciences meeting life sciences. Multi-modality data integration is necessary, for instance, for precision oncology in which an avatar interface is required, meaning that each oncologic patient should have a specific number of simulations to define the best individual therapeutic scheme.

Among all the several existing omics platforms, those for the analysis of nucleic acids are the most developed and have the lowest costs, although they are the most advanced in the validation practices; for this reason, they also are the most applicable in the clinic practice. Sequences of the human genome significantly aided our comprehension of biological processes, even if many of the obtained information still needs to be elucidated and related to the functions of classes of biomolecules, especially proteins. With increasing accessibility to genomic testing and greater understanding of genomic variation on both an individual and worldwide scale, efforts to promote the integration of genomics—and thus the individualization of health

care—into health care systems represent a fundamental gain. Biobanks of human germline DNA samples are being used to generate genomic data linked to clinical information from Electronic Health Records (EHRs) in health systems. These biobanks represent a rich resource for the discovery, translationality, and implementation of genomics in medicine. With dense, longitudinal clinical data, her-linked biobanks can boost the study of the natural history of disease, facilitating the implementation of individualized strategies for early detection, prevention, and management of disease. National biobanks are emerging in countries such as the United Kingdom [32], China [33], Japan [34], and others [35].

Conventional medicine



High Definition Medicine

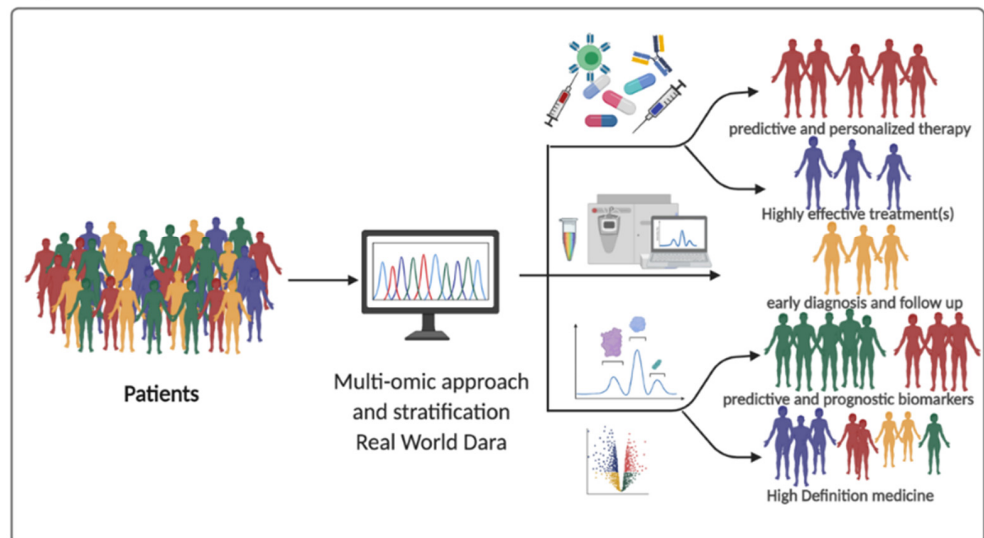


Figure 2. Schematic comparison of high-definition medicine with conventional approaches. Created with [Biorender.com](https://www.biorender.com).

Structural genomics in the field of cancer basically investigates the three-dimensional structure of all proteins encoded by a genome using computational techniques along with experimental work, resulting in a comparative analysis where different fields of structural biology can be studied simultaneously. Immunomics identifies the interaction of cancer biology with the individual’s immune system [36]. Four main types of tumor-specific antigens are commonly recognized: those encoded by oncogenes, those derived from mutation of any one gene, those differentially expressed only in cancer cells, and those encoded by genes overexpressed in certain types of tumors. Thus, it is possible to determine a genomic profile and to also associate it with the development of a certain humoral immune response [36] or cellular immune response [37,38] in order to obtain an immunomic molecular fingerprint of cancer [39]. Currently in the postgenomic era, the interaction between different omics data (transcriptomics, proteomics, interactomics and metabolomics) introduced a new concept of disease identification and potential integration of omics in the perspective of personalized medicine, the operomic profile.

Precision Medicine, as the ultimate goal of personalized medicine, is a team effort in which different fields of human biology combine to generate a complete picture that can help to dissect the complexity of diseases. Genomics gives important information about the genetic assessment of a human being, but nothing relevant about gene expression (transcriptome) and whether they are functional (proteomics). Proteins are the functional molecules of cells/tissues that control the complex biological pathways (interactome) necessary for health, and whose dysregulation often leads to disease. Furthermore, human diseases produce measurable changes in the human proteome, and most drug targets are proteins [40].

Cancer has paved the way for the introduction of Precision Medicine, and several publications on this topic have demonstrated the potential of proteomics, combined with other omics platforms, such as the 2014 Pioneer 100 Persons Wellness Project [41]. Improved validation methodology will lead to a dramatic increase in the number of approved assays entering the clinic. In this context, interactomics will continue to play an important role, especially in understanding cancer biology and to identify new biomarkers and drug targets [42].

Undoubtedly, a significant hurdle will be the management of big data, deriving from the enormous amount of oncoproteogenomic data that will be generated, and from large heterogeneous datasets of other resources such as EHR or data obtained from smartphone apps and personal monitoring devices, the so-called “Avatar of health” [43]. Specific new methods to optimize data collection, storage, cleaning, processing, and interpretation have been and will be developed [44].

The emerging field of digital pathology allowed pathologists to actively contribute to a better understanding of cancer pathogenesis through histo-genomics, the interface between morphology and genomics [45]. Histo-radiomics, the interface between radiology and histology, is another emerging field that integrates radiological imaging with digital pathology images, genomics, and clinical data, providing a more holistic approach to understanding and treating cancer [46].

Similar to the association studies in other fields, the epigenomic wide association study (EWAS) detects epigenetic marks associated with a certain phenotype and, to correct the confounding factors in the data, technical and biological covariates are added to the linear regression models used. Epigenetic profiles can be viewed on appropriate web tools, such as UCSC Genome Browser [47], EpiGenome Browser [48], or coMET [49]. The Cancer Genome Atlas (TCGA) project has produced DNA methylation data for over 10,000 cancer samples [50]. In addition to validating functional roles in cancer etiopathogenesis, epigenetics has also provided useful diagnostic biomarkers and drug targets, specifically among the most promising classes of cancer biomarkers due to their stability, potential reversibility, and ease of access. Some have been approved in non-invasive cancer diagnosis, such as Cologuard, the first test for colorectal cancer (CRC), or more recently the Epi procolon, both assessing DNA methylation [51].

Dynamic profiling of intracellular pathways is a fundamental help in understanding molecular processes related to oncopathogenic processes. As example, Oncobox and other similar approaches were effective in finding numerous biomarkers of biological processes applying the study of interactomics to various aspects of oncology [52].

Metabolomics, still under development in the field of molecular diagnostics, has been particularly used in the study of cancer, achieving promising results, with integration to other platforms [53].

Knowledge about the tumor microbiome has raised many expectations as a helpful potential tool to improve the lives of cancer patients and their response to specific types of cancer drugs [54]. In this context, personalized medicine, targeting the microbiota with different strategies (including nutrition, antibiotic selection, probiotic administration, or fecal microbiota transplantation) will become one of the next frontiers for patients, offering new opportunities with therapies tailored to individual patients [55–57].

The personalized medicine revolution comes from the integrative convergence of important developments in systems biology, the “Internet of Things,” and artificial intelligence

that will allow us to enter the so-called 6-P medicine era (Predictive, Preventive, Personalized, Participatory, Psychosocial, and Public). It will impact the health status of society by enabling democratized access to comprehensive and personalized health care, healthy lifestyle, through integrative technological and digital (ICT) approaches, combined with ethics and behavioral sciences, and based on Human Avatar (HA), accurate human models, developed and implemented using omics sciences, big data, and advanced imaging.

This is the vision that inspires the Health EU program (under Horizon H2020-FETFLAG-2018-2020) in its vision to provide a Human Avatar (HA) system, composed of two highly interactive components, on the one hand the Digital Human Avatar (DHA, digital models/representations of organs and physiological functions with their underlying molecular network) and on the other hand the Physical Human Avatar (PHA, a component of the HA that combines experimental data from multi-omics, sensory and imaging sources that can characterize multiple human conditions). The accuracy and predictive ability of a DHA and related models are highly dependent on the quality and standards of the datasets and the technological advances that support the PHA. The two vehicles are highly interactive and together form a unique Human Avatar technology that can be individually customized. While most of the digital computing for Human Avatars will be efficiently distributed among, e.g., fog, and cloud computing, this technology will be accessible and usable by all categories of end users through disruptive Avatar-based human-computer interfaces. New generations of Human Avatar User Interfaces (HAUIs) will be developed, with varying levels of system complexity, interaction, configurability, and advanced visualization capabilities, addressing both the professional needs of healthcare professionals and the demands of citizens, including Healthcare Personal Assistant Device (HPAD) feedback loops and advanced Quantified Self (QS) prevention capabilities and services. In addition, in the future, Human Avatars will become ideal user interfaces for mobile healthcare applications and biobehavioral feedback for healthy living (Figure 2).

5. GerSom and GENERAtOR Projects: Italian Initiatives

Recently, two wide Italian projects have been proposed to draw new models of translational therapeutic development.

The Fondazione Policlinico Universitario “A. Gemelli” IRCCS coordinates a project aimed at the validation of a gene panel (GerSom) of Alleanza Contro il Cancro (ACC) within a network of laboratories of scientific institutes for research, Hospitalization and Healthcare (IRCCS) afferent to ACC in patients with breast, ovarian and colon cancer (ACC-GerSom project) [58].

This research program aims to study the feasibility of a combined diagnostic process including gene expression quantification and the comprehensive identification of driver and actionable somatic gene alterations in the tumor (for prognostic purposes and definition of the response to therapy), together with the germ line analysis of 172 genes whose pathogenic variants predispose to cancer (CPGs). A further genotyping analysis of ~1,000,000 Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs) allows for increased prediction the prediction potential of the genetic cancer predisposition. For each patient carrying a genetic predisposition, the analysis is extended to his/her first-degree relatives in order to organize specific prevention plans for those sharing the cancer predisposition pattern.

The possible benefits for the health care system are the promotion of a national database for the interpretation of the clinical significance of mutations in cancer, the implementation of Clinical Trials for the treatment of patients with specific mutations and the sharing of national guidelines for the management of people with such hereditary cancer predisposition (Precision Prevention).

Increasingly, patients are empowered with a greater awareness of the implications of having a specific mutation. Based on the GerSom project is grafted another collaborative project of the Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli with three other research institutes and an advocacy group of germline mutation carriers, aiming to create knowledge and awareness of the prevention and surveillance processes that hereditary predisposition

to cancer involves and to facilitate enrollment in a dedicated clinical trial, to significantly improve social awareness of genetic risk management (project Mutagens).

Another ambitious Italian project is the GEmelli NEtwork for Analysis and Tests in Oncology and medical Research (GENERAtOR) research program of the Fondazione Policlinico Universitario “A. Gemelli” IRCCS, (Accessed on 28 February 2021 at <https://gemelligenerator.it>), which is aimed to offer innovative AI solutions for translational research using the enormous legacy institutional data lake, which is composed by nearly 700 million granular data.

The GENERATOR data analysis multidisciplinary team has developed different AI tools, end user proposals:

- A. Mini-bots: software realized for task automation and standardization, such as data recognition and collection, process selection and projection, preliminary data analysis, validation and reporting, or rapid learning solutions, in which the AI tool automatically learns and optimizes its performances during its own activity. These mini-bots are characterized by explainable AI applications, in which explicit algorithms process data whose integrity is guaranteed from the semantic and ontological point of view by the attending researcher. Being explicit algorithms, the human intervention is always possible, and the given output is directly comprehensible for the average scientist-user, granting process transparency, repeatability, and traceability in every phase of the translational analysis. Different mini-bots can be realized: one of the most popular examples are: the guardian bot, thought to automatically warn the researchers in case specific events occur (e.g., collection of out of range values); process bot, that identifies deviations from selected guidelines or from the expected behavior of a specific phenomenon; advanced data manager bot that collect and make actionable data of different sources and type (e.g., elastic search and text mining tools that integrate into e-platform lab reports, clinical charts and records, surgical reports, or visits).
- B. Avatar: these tools are represented by advanced algorithms, specifically trained to create decisional support systems able to predict clinical outcomes, such as prognosis, treatment related toxicities or complications, therapy results, or diagnostic performances of a specific approach. These Avatars may represent a digital twin of the single patient. Avatars may successfully be used in the setup of virtual trials that will for sure boost the potentialities of these approaches.
- C. Synthetic data packages: these totally anonymized, General Data Protection Regulation (GDPR) compliant by design, data packages could be used to generate and develop translational and clinical studies in certified and protected virtual environments in which innovative data analysis techniques, coming from knowledge domains other than the traditional biomedical ones, can be successfully applied in the framework of the most fruitful open innovation paradigms.
- D. Advanced radiomics and quantitative bio-imaging analysis tools. These image analysis platforms will enrich the value of standard clinical imaging with new decisional variables and translation meaning, thanks to the extraction of certified radiomics features. In this way also the institutional imaging data-lake can be successfully made actionable, flanking the image scientist in both his clinical and research activities [59,60].
- E. Informatics solutions aiming to integrate data extracted from portable devices (i.e., fitness bracelets and other types of wearables) in the innovative framework of patient generated RWD, e-health 2.0 clinical trials.

The goal of this project was to enhance treatment personalization, efficiently overlooking the articulated domains of translational research and creating previously unknown synergies among the different data sources, integrating them in the research rationale finding and clinical decision making. The previously described projects are in line with the current research trend for personalized medicine in Europe, where similar ongoing and future initiatives have multiplied (Table 1).

Table 1. EU supported initiatives concerning activities on personalized medicine, in alphabetical order. Source: CORDIS, <https://cordis.europa.eu/en> (accessed on 5 March 2021). Query: content type = ‘personalized medicine’ AND ‘initiatives’ AND ‘ongoing’.

EU-Code	Acronym	Title	Start Date	End Date
951724	B1MG	Beyond 1M Genomes	1 June 2020	31 May 2023
715772	BabyVir	The role of the virome in shaping the gut ecosystem during the first year of life	1 April 2017	30 September 2022
777090	Back-UP	Personalized Prognostic Models to Improve Well-being and Return to Work After Neck and Low Back Pain	1 January 2018	30 April 2021
115974	BEAt-DKD	Biomarker Enterprise to Attack DKD	1 September 2016	31 August 2021
821511	BIOMAP	Biomarkers in Atopic Dermatitis and Psoriasis	1 April 2019	31 March 2024
679586	BUMP BETTER	Understanding the metaphysics of pregnancy	1 April 2016	31 March 2021
876362	CHARM	Challenging environments tolerant Smart systems for IoT and AI	1 June 2020	31 May 2023
825775	CINECA	Common Infrastructure for National Cohorts in Europe, Canada, and Africa	1 January 2019	31 December 2022
821520	ConcePTION	Building an ecosystem for better monitoring and communicating of medication safety in pregnancy and breastfeeding: validated and regulatory endorsed workflows for fast, optimized evidence generation	1 April 2019	31 March 2024
765158	COsMIC	COmbatting disorders of adaptive immunity with Systems MediCine	1 January 2018	31 December 2021
949850	DCUBATION	Redefining the term ‘Incubation period’ using large-scale digital data	1 November 2020	31 October 2025
806968	EHDEN	European Health Data and Evidence Network	1 November 2018	30 April 2024
724115	ENABLE	European Academy for Biomedical Science	1 July 2016	30 June 2021
824160	EnTiment	ENtrainment and synchronization at multiple TIME scales in the MENTal foundations of expressive gesture	1 January 2019	31 December 2022
779282	ERA PerMed	ERA-Net Cofund in Personalized Medicine	1 December 2017	30 November 2022
806948	ESCuLab	European Screening Centre; Unique Library for Attractive Biology	1 December 2018	30 November 2023
964333	EU-Africa PerMed	Building links between Europe and Africa in personalized medicine	1 February 2021	31 January 2025
825843	EU-STANDS4PM	A European standardization framework for data integration and data-driven in silico models for personalized medicine	1 January 2019	31 December 2021
952103	EuCanImage	A European Cancer Image Platform Linked to Biological and Health Data for Next-Generation Artificial Intelligence and Precision Medicine in Oncology	1 October 2020	30 September 2024
825903	euCanShare	An EU-Canada joint infrastructure for next-generation multi-Study Heart research	1 December 2018	30 November 2022
824753	FETFX	Stimulating effects of Future and Emerging Technologies through communication and outreach	1 January 2019	30 June 2021
101017549	GenoMed4ALL	Genomics and Personalized Medicine for all through Artificial Intelligence in Hematological Diseases	1 January 2021	31 December 2024
945334	Gravitate-Health	Empowering and Equipping Europeans with health information for Active Personal Health Management and Adherence to Treatment	1 November 2020	31 October 2025
823939	GreenX4Drug	Green Enantioselective Halogenation for Drug Discovery and Manufacture	1 April 2019	31 March 2023
116026	HARMONY	Healthcare Alliance for Resourceful Medicines Offensive against Neoplasms in Hematology	1 January 2017	31 December 2021
957532	HEART.FM	Maximizing the Therapeutic Potential of Music through Tailored Therapy with Physiological Feedback in Cardiovascular Disease	1 November 2020	30 April 2022
874694	IC2PerMed	Integrating China in the International Consortium for Personalized Medicine	1 January 2020	31 December 2023
731366	ICPerMed	Secretariat for the International Consortium for Personalized Medicine (IC PerMed)	1 November 2016	30 April 2021
964197	ICPerMed	Secretariat for the International Consortium for Personalized Medicine (ICPerMed)	1 March 2021	29 February 2024

Table 1. Cont.

EU-Code	Acronym	Title	Start Date	End Date
853981	IDEA-FAST	Identifying Digital Endpoints to Assess FATigue, Sleep and acTivities in daily living in Neurodegenerative disorders and Immune-mediated inflammatory diseases	1 November 2019	30 April 2025
831514	Immune-Image	Specific Imaging of Immune Cell Dynamics Using Novel Tracer Strategies	1 October 2019	30 September 2024
101016775	INTERVENE	International consortium for integrative genomics prediction	1 January 2021	31 December 2025
826121	iPC	Individualized Pediatric Cure: Cloud-based virtual-patient models for precision pediatric oncology	1 January 2019	31 May 2023
825821	iReceptor Plus	Architecture and tools for the query of antibody and t-cell receptor sequencing data repositories for enabling improved personalized medicine and immunotherapy	1 January 2019	31 December 2022
681043	JPsustaiND	Coordination Action in support of the sustainability and globalization of the Joint Programming Initiative on Neurodegenerative Diseases	1 November 2015	31 October 2021
101017453	KATY	Knowledge At the Tip of Your fingers: Clinical Knowledge for Humanity	1 January 2021	31 December 2024
678304	LEASP	Learning spatiotemporal patterns in longitudinal image data sets of the aging brain	1 September 2016	31 August 2021
732592	Lifebrain	Healthy minds from 0-100 years. Optimizing the use of European brain imaging cohorts	1 January 2017	30 June 2022
777377	LITMUS	Liver Investigation: Testing Marker Utility in Steatohepatitis	1 November 2017	31 October 2022
965286	MAESTRIA	Machine Learning Artificial Intelligence Early Detection Stroke Atrial Fibrillation	1 March 2021	28 February 2026
873262	MAGELIA	A disruptive Magnetically Enhanced Library preparation platform for Next Generation Sequencing	1 August 2019	31 July 2021
820820	MOBILISE-D	Connecting digital mobility assessment to clinical outcomes for regulatory and clinical endorsement	1 April 2019	31 March 2024
893699	MODIRen	Integrative metabolomics and genomics analysis for the development of markers of inherited kidney diseases: a personalized medicine approach	4 January 2019	3 January 2023
806975	NECESsITY	NEw Clinical Endpoints in primary Sjögren's Syndrome: an Interventional Trial based on stratifYing patients	1 January 2019	31 December 2024
724334	NOSUDEP	A Wearable Electronics Approach To Reduce Mortality in Epilepsy	1 September 2017	28 February 2023
825410	ONCOBIOME	Gut OncoMicrobiome Signatures (GOMS) associated with cancer incidence, prognosis and prediction of treatment response.	1 January 2019	30 June 2024
693124	ONOFF	Perception of voices that do not exist: Tracking the temporal signatures of auditory hallucinations	1 September 2016	31 December 2021
946050	PACE	Platform for Rapid Development of Personalized Nanomedicine Drug Delivery Systems	1 September 2020	28 February 2022
101016851	PANCAIM	Pancreatic cancer AI for genomics and personalized Medicine	1 January 2021	31 December 2024
951773	PerMedCoE	HPC/Exascale Centre of Excellence in Personalized Medicine	1 October 2020	30 September 2023
115976	PHAGO	Inflammation and AD: modulating microglia function focusing on TREM2 and CD33	1 November 2016	31 October 2021
716079	PREDICT	PREcision medicine Drug combination testing In neuroblastoma organoids to guide Clinical Trials	1 March 2017	28 February 2022
754425	PROMINENT	Personalized Medicine in Diabetic Chronic Disease Management	1 September 2017	31 August 2022
754907	R-LiNK	Optimizing response to Li treatment through personalized evaluation of individuals with bipolar I disorder: the R-LiNK initiative	1 January 2018	31 December 2022
115902	RADAR-CNS	Remote Assessment of Disease and Relapse in Central Nervous System Disorders	1 April 2016	31 March 2022
825746	RECODID	Integrated human data repositories for infectious disease-related international cohorts to foster personalized medicine approaches to infectious disease research	1 January 2019	31 December 2022
825812	REGIONS4PERMED	interregional coordination for a fast and deep uptake of personalized health	1 November 2018	30 April 2023
857491	REMODEL	Research models in infection, cancer and regeneration: replacement and translation	1 November 2019	31 October 2022

Table 1. Cont.

EU-Code	Acronym	Title	Start Date	End Date
801540	RESCUE	Local Training Network on REgenerative medicine and Stem Cell technology in UtrEcht	1 June 2018	31 May 2023
847912	RESCUER	RESistance under Combinatorial treatment in ER+ and ER- breast cancer.	1 January 2020	31 December 2024
825046	SAPHIRE	Securing Adoption of Personalized Health in REgions	1 December 2018	31 May 2022
874556	SINO-EU-PerMed	Widening Sino-EU policy and research cooperation in Personalized Medicine	1 January 2020	December 2023
826117	Smart4Health	Citizen-centered EU-EHR exchange for personalized health	1 January 2019	28 February 2023
875534	SOPHIA	Stratification of Obese Phenotypes to Optimize Future Obesity Therapy	1 June 2020	31 May 2025
733112	SPIDIA4P SPIDIA	Standardization of generic Pre-analytical procedures for In-vitro DIAgnostics for Personalized Medicine	1 January 2017	30 June 2021
825884	SYNCHROS	SYnergies for Cohorts in Health: integrating the ROle of all Stakeholders	1 January 2019	31 December 2021
733100	SYSCID	A Systems medicine approach to chronic inflammatory disease	1 January 2017	31 March 2022
730994	TERRINet	The European Robotics Research Infrastructure Network	1 December 2017	30 November 2021
821283	TransBioLine	Translational Safety Biomarker Pipeline: Enabling development and implementation of novel safety biomarkers in clinical trials and diagnosis of disease	1 February 2019	31 January 2024
831458	Trials@Home	Center of Excellence—Remote Decentralized Clinical Trials	1 September 2019	31 August 2024
668353	U-PGx	Ubiquitous Pharmacogenomics (U-PGx): Making actionable pharmacogenomic data and effective treatment optimization accessible to every European citizen	1 January 2016	30 June 2021
820755	VALUE-Dx	The value of diagnostics to combat antimicrobial resistance by optimizing antibiotic use	1 April 2019	31 March 2023
826421	VirtualBrainCloud	Personalized Recommendations for Neurodegenerative Disease	1 December 2018	30 November 2022
824128	VIRTUALTIMES	Exploring and Modifying the Sense of Time in Virtual Environments	1 January 2019	31 December 2022

6. The CERVGEN Project: A Next Step towards Precision Medicine in Cervical Cancer

Moreover, in the wake of the initiatives described so far, the Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS has also recently coordinated a project aimed at incorporating biological information into clinical practice in cervical cancer management. The project has involved an interdisciplinary consortium of health professionals with diverse backgrounds, working in different organizations including Hospital (Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS), University (Università Cattolica del Sacro Cuore), and different National Research Centers (ENEA and CNR). Research results have been patented and the scientific paper [61] recognized with the award “ICPerMed-Best Practice in Personalized Medicine-Recognition 2020”.

Using a proteomic approach, integrated with gene expression profiling, the research team has discovered a panel of three protein-coding genes able to predict neoadjuvant chemoradiotherapy treatment outcome, in patients with locally advanced cervical cancer. Importantly, the dataset collected through qPCR analysis of the three genes has been used as a training dataset to implement and optimize a Random Forest algorithm to classify two groups of patients according to their response to therapy. The approach proposed might be easily exploited in the clinical setting to predict the response of new patients, given the qPCR values of gene expression, as obtained from the pretreatment biopsy analysis. As a future perspective, an inexpensive and easy-to-use RNA-based array will be developed allowing patient allocation to personalized treatment procedures, with possibly higher successful rate and significant benefits to both patients and healthcare system.

7. Data Privacy/Security

Security standards for omics data in electronic health records (EHRs) have not yet sorted out. So far, data generated by omic tests are collected and protected the same as any other laboratory test results. Although it is reasonable in terms of privacy/security, it could be poorly feasible due to the fact that often omic results are too large and too sensitive to store within EHRs; for example, a whole genome sequencing contains about 3 billion base pairs and requires up to 150 gigabytes.

Moreover, the biggest challenge to data privacy in the era of personalized medicine is the fact that there are no absolutes; in fact, the perception of privacy is individual and could change depending on the circumstances; within this context clinical and technical practices, technologies and laws should be very sensitive to multiomic data that are not inherently private just because they disclose genetic or other type of personal information. In other words, the legislation of each country should balance between the individual denied consent to record predictive indicators on a health-alert wristband and the usefulness of these information in the management of patient [62].

An important aspect of the security/privacy issue is also how protected information should be incorporated into HER, solving not only the difficulties of storage as previously explained, but above all addressing the challenge of sensitivity; for example, a whole genome should be strongly protected separating phenotypic information from individual's demographic data. In this context, the protection processes concern different levels that could be summarized in three phases: (i) the “possession”, that means holding a copy of the data; (ii) the “access”, that regards the permission of consulting data; (iii) the “use”, that implies to formulate or see results derived from the data. Ideally the “data holders” should be minimized, while researchers and providers should have limited access to data, preferably encrypting and anonymizing non-essential details for them. In these regards, federated query across multiple data storage could provide specific responses without having direct access to the data themselves. Some examples are summarized in Table 2.

Therefore, the unmet need of each country/government, in the era of personalized medicine, is the establishment of policies to protect the health data of individuals, in terms of confidentiality, privacy, and security, ensuring at the meantime that the community can take advantage from the scientific development deriving from the open use of data [63].

Table 2. Partial examples of data sources and website addresses subdivided for countries. Source: CORDIS, <https://cordis.europa.eu/en>, accessed on 5 March 2021. Query: content type = ‘personalized medicine’ AND ‘initiatives’ and ‘ongoing’. All URLs in the Table have been accessed on 5 March 2021.

Data Sources	
Country	Website Addresses
Worldwide	https://www.scilifelab.se/news/33-miljon-to-large-scale-genomic-research/ https://www.genomeweb.com/informatics/million-european-genomes-alliance-proposed-response-obamas-precision-medicine-initiative#.YD9gyZnKg0o https://www.icpermed.eu/app/login http://www.fudan-pgx.org/premedkb/index.html#/home https://www.cancerimagingarchive.net/
Europe	https://project-iasis.eu/ https://upgx.eu/ https://precise4q.eu/
UK	https://www.gov.uk/government/news/dna-mapping-to-better-understand-cancer-rare-diseases-and-infectious-diseases https://www.cancerresearchuk.org/about-us/cancer-news/news-report/2018-02-21-100000-genomes-project-hits-halfway-milestone https://www.genomicsengland.co.uk/
Norway	https://www.nordforsk.org/search/precision%20medicine https://nos-m.org/news/nordic-common-strengths-and-future-potential-in-the-field-of-personalised-medicine https://www.heartbiportal.com/ https://neic.no/tryggve/ https://www.forskingsradet.no/om-forskingsradet/portefoljer/ https://www.ntnu.no/biobanknorge https://helse-midt.no/vart-opdrag/prosjekter/ehelse/helseplattformen http://www.genomics.no/ https://www.uib.no/praksisnett
Denmark	https://www.dtu.dk/english/news/2017/07/danish-reference-genome-now-mapped https://www.healthcaredenmark.dk/news/new-danish-genome-centre-for-research-on-personalized-medicine.aspx https://lundbeckfonden.com/soeg?s=personalized+medicine
Finland	https://www.riigiteataja.ee/en/eli/531102013003/consolide https://julkaisut.valtioneuvosto.fi/handle/10024/74459 https://stm.fi/julkaisu?pubid=URN:ISBN:978-952-00-3575-4 https://www.sitra.fi/en/topics/well-being-data/ https://www.finngen.fi/en/about https://www.eurekalert.org/pub_releases/2017-12/uoh-fag121917.php https://www.fimm.fi/en/research/grand-challenge-programmes/finnish-genome-sequencing-preventive-health-care/sisu-project https://www.businessfinland.fi/en/for-finnish-customers/services/programs/personalized-health-finland
US	http://www.personalizedmedicinecoalition.org/ https://pm.jh.edu/
Canada	https://www.genomecanada.ca/
Asia	https://genomeasia100k.org/

8. Discussion

This vision of a paradigm shift in healthcare is only possible through engineering advances in sensing, computing, communication, and low energy cloud/fog technologies, along with new modeling and computational approaches to leverage big data, such as artificial intelligence and neuromorphic systems, and such as the design and development of components of a specific data infrastructure and subclass of the Internet of Things called the Internet of Healthcare (IoH). The IoH will have integrated rules for security, privacy, and ethics, and will serve as a reference for future e-Health.

Human Avatars are a practical solution that aims to improve people’s health and disease burden and that can reduce the inefficiency of health care systems due to (a) frag-

mentation of care, (b) adoption of therapeutic strategies and medications which disregard individual genetic determinants resulting in poor cost effectiveness, and (c) lack of active participation in disease prevention and management and poor patient compliance. The basic idea is to facilitate the collaborative work of doctors by providing them with individualized and holistic data and to empower and actively involve each individual in managing their own health risks. Both these measures should promote wellness and reduce inequalities and costs in health care systems.

Although there has long been a need and recognition that translational effectiveness from research to care requires the systematic access and integration of research and health care at a large scale and possibly across institutions and countries, identifying reliable tools to integrate datasets remains one of the most daunting challenges faced by the field. Combining omics data into a single model is also fraught with controversy, and to date, one of the unmet needs is the identification of a consensual and robust methodology [64].

In more general terms, one of the main obstacles to data integration is data comparability and consistency. Biomedical data are often heterogeneous, incomplete, and inaccurate by nature. Even the task of obtaining and integrating electronic health records (EHRs) across hospitals, within a country, has proven to be much more complex than expected, even in the most advanced health systems [65]. Initiatives are underway in Europe to establish robust platforms for collecting and sharing standardized data, such as DIFUTURE in Germany [66] (10.3414/ME17-02-0022) and other similar initiatives in individual EU states, such as Alleanza contro il Cancro in Italy [67]. Compared to the United States, one Europe advantage seems to be the ability to generate networks such as Data Integration Centers that could collect and process data at national and supranational levels.

The introduction of machine learning within artificial intelligence (AI) approaches seems particularly well suited to address these challenges, although even within this field the amount of original data and its proper standardization remain of paramount importance [68,69]. Moreover, on several levels beyond the obvious privacy concerns, artificial intelligence poses serious concerns, including adversarial attacks [70], for which appropriate ethical boundaries would need to be implemented [71].

Thus, the new era of big data in medicine offers several new challenges, as well as great opportunities, to improve the health of humankind, not only for rich nations, but also for developing countries. Patients, doctors, clinical lab technicians, and researchers would need to gain new knowledge, and most importantly interact and acquire new mind-sets and perspectives, leading to a completely overhauled healthcare ecosystem [72]. Clinicians would need to engage in more pervasive interaction with clinical laboratory technicians and researchers to have a more effective interaction. In addition, patients would be required to become more disease aware, with the ultimate goal of removing barriers that still prevent the delivery of the best treatments to patients, leading to a form of “participatory” medicine between patients, clinicians, and their community [73]. Along these lines, the entire matrix of data, information, knowledge, and wisdom (DIKW) has been proposed for personalized medicine, in which “smart, empowered patients” can take a primary and leading role in their own health, taking greater responsibility for their own health and well-being [74].

9. Conclusions

To realize these exciting prospects, it is critical to address the challenges that underlie safe and effective technological innovation in this area by developing consensus standards through the identification and discussion of priority short- and long-term challenges. Changes in cultural and educational paradigms are needed at various levels, including the shift to data sharing. Only if the research community is conceptually ready to share and integrate data across the globe, will the AI tools be able to meet high expectations and contribute positively to the advancement of biomedical research.

Author Contributions: Conceptualization, M.D., G.D.S., G.P., C.C., L.B., D.G., G.B., A.P. and G.D.; formal analysis and resources, G.D.S., C.C., G.P., L.B., D.G. and G.B.; writing—original draft preparation, G.D.S., L.B., C.C., G.P., M.T., D.G. and G.B.; writing—critical review and editing, A.C., G.T., V.V., R.D.M.M. and M.D.; visualization, G.S., R.D.M.M., G.T., V.V., A.C. and M.D.; supervision, investigation, and project administration, G.S. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Data Availability Statement: No new data were created or analyzed in this study. Data sharing is not applicable to this article.

Acknowledgments: We thank Stefania Boccia for the counseling and the precious suggestions in the revision of this paper. This work was supported by the AIRC IG n° 18599 to G.T. and n° 23190 to R.D.M., and AIRC5X1000 n° 9979 to R.D.M.; Italian Ministry of Education—Prin 2017L8FWY8 to R.D.M.; My First AIRC Grant “Luigi Bonatti e Anna Maria Bonatti Rocca” n° 23681 to C.C.; Sanofi Genzyme research to care 2019 to C.C. We also acknowledge for their support ICPeMed Recognition 2020 and EU Commission.

Conflicts of Interest: A.P. worked at AstraZeneca medical affair division from March 2015 to December 2018 and received personal fee from GSK and AstraZeneca. The other authors declare no conflicts of interest.

References

- Ledford, H. Translational Research: The Full Cycle. *Nature* **2008**, *453*, 843–845. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Koga, T.; Chaim, I.A.; Benitez, J.A.; Markmiller, S.; Parisian, A.D.; Hevner, R.F.; Turner, K.M.; Hessenauer, F.M.; D’Antonio, M.; Nguyen, N.D.; et al. Longitudinal Assessment of Tumor Development Using Cancer Avatars Derived from Genetically Engineered Pluripotent Stem Cells. *Nat. Commun.* **2020**, *11*, 550. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Gargiulo, G. Next-Generation in Vivo Modeling of Human Cancers. *Front. Oncol.* **2018**, *8*, 429. [[CrossRef](#)]
- Kijewska, M.; Viski, C.; Turrell, F.; Fitzpatrick, A.; van Weverwijk, A.; Gao, Q.; Irvani, M.; Isacke, C.M. Using an In-Vivo Syngeneic Spontaneous Metastasis Model Identifies ID2 as a Promoter of Breast Cancer Colonisation in the Brain. *Breast Cancer Res.* **2019**, *21*, 4. [[CrossRef](#)]
- Filippini, D.; Agosto, S.D.; Delfino, P.; Simbolo, M.; Piro, G.; Rusev, B.; Veghini, L.; Cantù, C.; Lupo, F.; Ugel, S.; et al. Immunoevolution of Mouse Pancreatic Organoid Isografts from Preinvasive to Metastatic Disease. *Sci. Rep.* **2019**, *9*, 12286. [[CrossRef](#)]
- Lupo, F.; Piro, G.; Torroni, L.; Delfino, P.; Trovato, R.; Rusev, B.; Fiore, A.; Filippini, D.; De Sanctis, F.; Manfredi, M.; et al. Organoid-Transplant Model Systems to Study the Effects of Obesity on the Pancreatic Carcinogenesis in Vivo. *Front. Cell Dev. Biol.* **2020**, *8*, 308. [[CrossRef](#)]
- Kent Lloyd, K.C.; Robinson, P.N.; MacRae, C.A. Animal-Based Studies Will Be Essential for Precision Medicine. *Sci. Transl. Med.* **2016**, *8*, 352ed12. [[CrossRef](#)]
- Dance, A. Medical Histories. *Nature* **2016**, *537*, S52–S53. [[CrossRef](#)]
- Druker, B.J.; Sawyers, C.L.; Kantarjian, H.; Resta, D.J.; Reese, S.F.; Ford, J.M.; Capdeville, R.; Talpaz, M. Activity of a Specific Inhibitor of the BCR-ABL Tyrosine Kinase in the Blast Crisis of Chronic Myeloid Leukemia and Acute Lymphoblastic Leukemia with the Philadelphia Chromosome. *N. Engl. J. Med.* **2001**, *344*, 1038–1042. [[CrossRef](#)]
- de Leon, J.; Susce, M.T.; Murray-Carmichael, E. The AmpliChip CYP450 Genotyping Test: Integrating a New Clinical Tool. *Mol. Diagn. Ther.* **2006**, *10*, 135–151. [[CrossRef](#)]
- Ginsburg, G.S.; Phillips, K.A. Precision Medicine: From Science To Value. *Health Aff.* **2018**, *37*, 694–701. [[CrossRef](#)]
- The ICGC/TCGA. Pan-Cancer Analysis of Whole Genomes Consortium Pan-Cancer Analysis of Whole Genomes. *Nature* **2020**, *578*, 82–93. [[CrossRef](#)]
- Rheinbay, E.; Nielsen, M.M.; Abascal, F.; Wala, J.A.; Shapira, O.; Tiao, G.; Hornshøj, H.; PCAWG Drivers and Functional Interpretation Working Group; PCAWG Structural Variation Working Group; PCAWG Consortium; et al. Analyses of Non-Coding Somatic Drivers in 2,658 Cancer Whole Genomes. *Nature* **2020**, *578*, 102–111. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Alexandrov, L.B.; Kim, J.; Haradhvala, N.J.; Huang, M.N.; Ng, A.W.; Wu, Y.; Boot, A.; Covington, K.R.; Gordenin, D.A.; Bergstrom, E.N.; et al. The Repertoire of Mutational Signatures in Human Cancer. *Nature* **2020**, *578*, 94–101. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Li, Y.; Roberts, N.D.; Wala, J.A.; Shapira, O.; Schumacher, S.E.; Kumar, K.; Khurana, E.; Waszak, S.; PCAWG Structural Variation Working Group; PCAWG Consortium; et al. Patterns of Somatic Structural Variation in Human Cancer Genomes. *Nature* **2020**, *578*, 112–121. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Gerstung, M.; Jolly, C.; Leshchiner, I.; Dentro, S.C.; Gonzalez, S.; Rosebrock, D.; Mitchell, T.J.; Rubanova, Y.; PCAWG Evolution & Heterogeneity Working Group; PCAWG Consortium; et al. The Evolutionary History of 2658 Cancers. *Nature* **2020**, *578*, 122–128. [[CrossRef](#)]

17. Calabrese, C.; Davidson, N.R.; Demircioğlu, D.; Fonseca, N.A.; He, Y.; Kahles, A.; Lehmann, K.-V.; PCAWG Transcriptome Core Group; PCAWG Transcriptome Working Group; PCAWG Consortium; et al. Genomic Basis for RNA Alterations in Cancer. *Nature* **2020**, *578*, 129–136. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
18. Dreyer, S.B.; Jamieson, N.B.; Cooke, S.L.; Valle, J.W.; McKay, C.J.; Biankin, A.V.; Chang, D.K. PRECISION-Panc: The Next Generation Therapeutic Development Platform for Pancreatic Cancer. *Clin. Oncol.* **2020**, *32*, 1–4. [[CrossRef](#)]
19. Froeling, F.E.M.; Casolino, R.; Pea, A.; Biankin, A.V.; Chang, D.K. Molecular Subtyping and Precision Medicine for Pancreatic Cancer. *J. Clin. Med.* **2021**, *10*, 149. [[CrossRef](#)]
20. Abernethy, A.P.; Etheredge, L.M.; Ganz, P.A.; Wallace, P.; German, R.R.; Neti, C.; Bach, P.B.; Murphy, S.B. Rapid-Learning System for Cancer Care. *JCO* **2010**, *28*, 4268–4274. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
21. Sinsky, C.; Colligan, L.; Li, L.; Prgomet, M.; Reynolds, S.; Goeders, L.; Westbrook, J.; Tutty, M.; Blike, G. Allocation of Physician Time in Ambulatory Practice: A Time and Motion Study in 4 Specialties. *Ann. Intern. Med.* **2016**, *165*, 753. [[CrossRef](#)]
22. Makady, A.; de Boer, A.; Hillege, H.; Klungel, O.; Goettsch, W. What Is Real-World Data? A Review of Definitions Based on Literature and Stakeholder Interviews. *Value Health* **2017**, *20*, 858–865. [[CrossRef](#)]
23. Lewis, J.R.R.; Kerridge, I.; Lipworth, W. Use of Real-World Data for the Research, Development, and Evaluation of Oncology Precision Medicines. *JCO Precis. Oncol.* **2017**, 1–11. [[CrossRef](#)]
24. Meldolesi, E.; van Soest, J.; Dinapoli, N.; Dekker, A.; Damiani, A.; Gambacorta, M.A.; Valentini, V. Medicine Is a Science of Uncertainty and an Art of Probability (Sir W. Osler). *Radiother. Oncol.* **2015**, *114*, 132–134. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Guo, C.; Ashrafiyan, H.; Ghafur, S.; Fontana, G.; Gardner, C.; Prime, M. Challenges for the Evaluation of Digital Health Solutions—A Call for Innovative Evidence Generation Approaches. *NPJ Digit. Med.* **2020**, *3*, 110. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. Househ, M.; Aldosari, B. The Hazards of Data Mining in Healthcare. *Stud. Health Technol. Inform.* **2017**, *238*, 80–83.
27. Schneeweiss, S.; Glynn, R.J. Real-World Data Analytics Fit for Regulatory Decision-Making. *Am. J. Law. Med.* **2018**, *44*, 197–217. [[CrossRef](#)]
28. Wright, A.; Sittig, D.F. A Four-Phase Model of the Evolution of Clinical Decision Support Architectures. *Int. J. Med. Inform.* **2008**, *77*, 641–649. [[CrossRef](#)]
29. Sievers, H.; Joos, A.; Hilgsmann, M. Real-World Evidence: Perspectives on Challenges, Value, and Alignment of Regulatory and National Health Technology Assessment Data Collection Requirements. *Int. J. Technol. Assess Health Care* **2021**, *37*, e40. [[CrossRef](#)]
30. Marazzi, F.; Tagliaferri, L.; Masiello, V.; Moschella, F.; Colloca, G.F.; Corvari, B.; Sanchez, A.M.; Capocchiano, N.D.; Pastorino, R.; Iacomini, C.; et al. GENERATOR Breast DataMart—The Novel Breast Cancer Data Discovery System for Research and Monitoring: Preliminary Results and Future Perspectives. *JPM* **2021**, *11*, 65. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
31. Wise, J.; Möller, A.; Christie, D.; Kalra, D.; Brodsky, E.; Georgieva, E.; Jones, G.; Smith, I.; Greiffenberg, L.; McCarthy, M.; et al. The Positive Impacts of Real-World Data on the Challenges Facing the Evolution of Biopharma. *Drug Discov. Today* **2018**, *23*, 788–801. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
32. Collins, R. What Makes UK Biobank Special? *Lancet* **2012**, *379*, 1173–1174. [[CrossRef](#)]
33. Chen, Z.; Chen, J.; Collins, R.; Guo, Y.; Peto, R.; Wu, F.; Li, L.; on behalf of the China Kadoorie Biobank (CKB) Collaborative Group. China Kadoorie Biobank of 0.5 Million People: Survey Methods, Baseline Characteristics and Long-Term Follow-Up. *Int. J. Epidemiol.* **2011**, *40*, 1652–1666. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
34. Nagai, A.; Hirata, M.; Kamatani, Y.; Muto, K.; Matsuda, K.; Kiyohara, Y.; Ninomiya, T.; Tamakoshi, A.; Yamagata, Z.; Mushirola, T.; et al. Overview of the BioBank Japan Project: Study Design and Profile. *J. Epidemiol.* **2017**, *27*, S2–S8. [[CrossRef](#)]
35. Stark, Z.; Dolman, L.; Manolio, T.A.; Ozenberger, B.; Hill, S.L.; Caulfield, M.J.; Levy, Y.; Glazer, D.; Wilson, J.; Lawler, M.; et al. Integrating Genomics into Healthcare: A Global Responsibility. *Am. J. Hum. Genet.* **2019**, *104*, 13–20. [[CrossRef](#)]
36. Caron, M.; Choquet-Kastylevsky, G.; Joubert-Caron, R. Cancer Immunomics Using Autoantibody Signatures for Biomarker Discovery. *Mol. Cell Proteom.* **2007**, *6*, 1115–1122. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
37. Di Sante, G.; Tredicine, M.; Rolla, S.; Di Pino, A.; Ria, F. Past and Future of the Molecular Characterization of the T Cell Repertoire: Some Highlights of Eli Sercarz’s Contributions. *Crit. Rev. Immunol.* **2020**, *40*, 249–253. [[CrossRef](#)]
38. Pandolfi, F.; Cianci, R.; Casciano, F.; Pagliari, D.; De Pasquale, T.; Landolfi, R.; Di Sante, G.; Kurnick, J.T.; Ria, F. Skewed T-Cell Receptor Repertoire: More than a Marker of Malignancy, a Tool to Dissect the Immunopathology of Inflammatory Diseases. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents* **2011**, *25*, 153–161.
39. Finn, O.J. Immune Response as a Biomarker for Cancer Detection and a Lot More. *N. Engl. J. Med.* **2005**, *353*, 1288–1290. [[CrossRef](#)]
40. He, Y.; Mohamedali, A.; Huang, C.; Baker, M.S.; Nice, E.C. Oncoproteomics: Current Status and Future Opportunities. *Clin. Chim. Acta* **2019**, *495*, 611–624. [[CrossRef](#)]
41. Price, N.D.; Magis, A.T.; Earls, J.C.; Glusman, G.; Levy, R.; Lausted, C.; McDonald, D.T.; Kusebauch, U.; Moss, C.L.; Zhou, Y.; et al. A Wellness Study of 108 Individuals Using Personal, Dense, Dynamic Data Clouds. *Nat. Biotechnol.* **2017**, *35*, 747–756. [[CrossRef](#)]
42. Ogilvie, L.A.; Wierling, C.; Kessler, T.; Lehrach, H.; Lange, B.M.H. Predictive Modeling of Drug Treatment in the Area of Personalized Medicine. *Cancer Inform.* **2015**, *14*, 95–103. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
43. Prosperi, M.; Min, J.S.; Bian, J.; Modave, F. Big Data Hurdles in Precision Medicine and Precision Public Health. *BMC Med. Inform. Decis. Mak.* **2018**, *18*, 139. [[CrossRef](#)]
44. Hulsen, T.; Januar, S.; Moody, A.; Karnes, J.; Varga, O.; Hedensted, S.; Spreafico, R.; Hafler, D.; McKinney, E. From Big Data to Precision Medicine. *Front. Med.* **2019**, *6*. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

45. Heindl, A.; Nawaz, S.; Yuan, Y. Mapping Spatial Heterogeneity in the Tumor Microenvironment: A New Era for Digital Pathology. *Lab. Investig.* **2015**, *95*, 377–384. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
46. Barsoum, I.; Tawedrous, E.; Faragalla, H.; Yousef, G.M. Histo-Genomics: Digital Pathology at the Forefront of Precision Medicine. *Diagnosis* **2019**, *6*, 203–212. [[CrossRef](#)]
47. Kent, W.; Sugnet, C.; Furey, T.; Roskin, K.; Pringle, T.; Zahler, A.; Haussler, D. The Human Genome Browser at UCSC. *Genome Res.* **2002**, *12*, 996–1006. [[CrossRef](#)]
48. Zhou, X.; Maricque, B.; Xie, M.; Li, D.; Sundaram, V.; Martin, E.A.; Koebbe, B.C.; Nielsen, C.; Hirst, M.; Farnham, P.; et al. The Human Epigenome Browser at Washington University. *Nat. Methods* **2011**, *8*, 989–990. [[CrossRef](#)]
49. Martin, T.C.; Yet, I.; Tsai, P.-C.; Bell, J.T. CoMET: Visualisation of Regional Epigenome-Wide Association Scan Results and DNA Co-Methylation Patterns. *BMC Bioinform.* **2015**, *16*. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
50. Hoadley, K.A.; Yau, C.; Wolf, D.M.; Cherniack, A.D.; Tamborero, D.; Ng, S.; Leiserson, M.D.M.; Niu, B.; McLellan, M.D.; Uzunangelov, V.; et al. Multiplatform Analysis of 12 Cancer Types Reveals Molecular Classification within and across Tissues of Origin. *Cell* **2014**, *158*, 929–944. [[CrossRef](#)]
51. Issa, I.A.; Noureddine, M. Colorectal Cancer Screening: An Updated Review of the Available Options. *World J. Gastroenterol.* **2017**, *23*, 5086–5096. [[CrossRef](#)]
52. Zolotovskaia, M.; Sorokin, M.; Garazha, A.; Borisov, N.; Buzdin, A. Molecular Pathway Analysis of Mutation Data for Biomarkers Discovery and Scoring of Target Cancer Drugs. In *Nucleic Acid Detection and Structural Investigations: Methods and Protocols*; Astakhova, K., Bukhari, S.A., Eds.; Methods in Molecular Biology; Springer: New York, NY, USA, 2020; pp. 207–234, ISBN 978-1-07-160138-9.
53. Cheung, P.K.; Ma, M.H.; Tse, H.F.; Yeung, K.F.; Tsang, H.F.; Chu, M.K.M.; Kan, C.M.; Cho, W.C.S.; Ng, L.B.W.; Chan, L.W.C.; et al. The Applications of Metabolomics in the Molecular Diagnostics of Cancer. *Expert Rev. Mol. Diagn.* **2019**, *19*, 785–793. [[CrossRef](#)]
54. Cammarota, G.; Ianiro, G.; Ahern, A.; Carbone, C.; Temko, A.; Claesson, M.J.; Gasbarrini, A.; Tortora, G. Gut Microbiome, Big Data and Machine Learning to Promote Precision Medicine for Cancer. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* **2020**, *17*, 635–648. [[CrossRef](#)]
55. Armour, C.R.; Nayfach, S.; Pollard, K.S.; Sharpton, T.J. A Metagenomic Meta-Analysis Reveals Functional Signatures of Health and Disease in the Human Gut Microbiome. *mSystems* **2019**, *4*. [[CrossRef](#)]
56. Elinav, E.; Garrett, W.S.; Trinchieri, G.; Wargo, J. The Cancer Microbiome. *Nat. Rev. Cancer* **2019**, *19*, 371–376. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
57. Thomas, A.; Manghi, P.; Asnicar, F.; Pasolli, E.; Armanini, F.; Zolfo, M.; Beghini, F.; Manara, S.; Karcher, N.; Pozzi, C.; et al. Metagenomic Analysis of Colorectal Cancer Datasets Identifies Cross-Cohort Microbial Diagnostic Signatures and a Link with Choline Degradation. *Nat. Med.* **2019**. [[CrossRef](#)]
58. Laghi, L.; Ricciardiello, L. The Changing Approach for Identifying Hereditary Colorectal Cancer Syndromes. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* **2020**, *17*, 593–594. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
59. Dinapoli, N.; Alitto, A.R.; Vallati, M.; Gatta, R.; Autorino, R.; Boldrini, L.; Damiani, A.; Valentini, V. Moddicom: A Complete and Easily Accessible Library for Prognostic Evaluations Relying on Image Features. In Proceedings of the 2015 37th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), Milan, Italy, 25–29 August 2015; pp. 771–774.
60. Zwanenburg, A.; Vallières, M.; Abdalah, M.A.; Aerts, H.J.W.L.; Andrearczyk, V.; Apte, A.; Ashrafinia, S.; Bakas, S.; Beukinga, R.J.; Boellaard, R.; et al. The Image Biomarker Standardization Initiative: Standardized Quantitative Radiomics for High-Throughput Image-Based Phenotyping. *Radiology* **2020**, *295*, 328–338. [[CrossRef](#)]
61. Buttarelli, M.; Babini, G.; Raspaglio, G.; Filippetti, F.; Battaglia, A.; Ciucci, A.; Ferrandina, G.; Petrillo, M.; Marino, C.; Mancuso, M.; et al. A Combined ANXA2-NDRG1-STAT1 Gene Signature Predicts Response to Chemoradiotherapy in Cervical Cancer. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* **2019**, *38*, 279. [[CrossRef](#)]
62. Vayena, E.; Dzenowagis, J.; Brownstein, J.S.; Sheikh, A. Policy Implications of Big Data in the Health Sector. *Bull. World Health Organ.* **2018**, *96*, 66–68. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
63. Pastorino, R.; De Vito, C.; Migliara, G.; Glocker, K.; Binenbaum, I.; Ricciardi, W.; Boccia, S. Benefits and Challenges of Big Data in Healthcare: An Overview of the European Initiatives. *Eur. J. Public Health* **2019**, *29*, 23–27. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
64. Riba, M.; Sala, C.; Toniolo, D.; Tonon, G. Big Data in Medicine, the Present and Hopefully the Future. *Front. Med.* **2019**, *6*. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
65. Abul-Husn, N.S.; Kenny, E.E. Personalized Medicine and the Power of Electronic Health Records. *Cell* **2019**, *177*, 58–69. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
66. Prasser, F.; Kohlbacher, O.; Mansmann, U.; Bauer, B.; Kuhn, K.A. Data Integration for Future Medicine (DIFUTURE). *Methods Inf. Med.* **2018**, *57*, e57–e65. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
67. Palombo, F.; De Paoli, P.; De Maria, R. Alleanza Contro Il Cancro: The Accreditation System of the Excellence Network of Italian Cancer Centers in the Precision Medicine Era. *Tumori* **2015**, *101* (Suppl. S1), S64–S66. [[CrossRef](#)]
68. Jones, D.T. Setting the Standards for Machine Learning in Biology. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **2019**, *20*, 659–660. [[CrossRef](#)]
69. Leonelli, S. Data—From Objects to Assets. *Nature* **2019**, *574*, 317–320. [[CrossRef](#)]
70. Finlayson, S.G.; Bowers, J.D.; Ito, J.; Zittrain, J.L.; Beam, A.L.; Kohane, I.S. Adversarial Attacks on Medical Machine Learning. *Science* **2019**, *363*, 1287–1289. [[CrossRef](#)]
71. Taddeo, M.; Floridi, L. How AI Can Be a Force for Good. *Science* **2018**, *361*, 751–752. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

-
72. Aronson, S.J.; Rehm, H.L. Building the Foundation for Genomics in Precision Medicine. *Nature* **2015**, *526*, 336–342. [[CrossRef](#)]
 73. Hood, L.; Friend, S.H. Predictive, Personalized, Preventive, Participatory (P4) Cancer Medicine. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* **2011**, *8*, 184–187. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
 74. Chen, Y.; Yang, L.; Hu, H.; Chen, J.; Shen, B. How to Become a Smart Patient in the Era of Precision Medicine? In *Healthcare and Big Data Management*; Shen, B., Ed.; Advances in Experimental Medicine and Biology; Springer: Singapore, 2017; pp. 1–16, ISBN 978-981-10-6041-0.



How long does it take to translate research findings into routine healthcare practice? – the case of biological drugs for rheumatoid arthritis in Brazil

Evandro de Oliveira Lupatini¹, Ivan Ricardo Zimmermann², Jorge Otávio Maia Barreto³,
Everton Nunes da Silva¹

¹Graduate Program for Collective Health, Faculty of Health Sciences, University of Brasília, Campus Darcy Ribeiro, Asa Norte, Brasília, Brazil;

²Department of Collective Health, Faculty of Health Sciences, University of Brasília, Campus Darcy Ribeiro, Asa Norte, Brasília, Brazil; ³Oswaldo Cruz Foundation, Campus Darcy Ribeiro, Asa Norte, Brasília, Brazil

Contributions: (I) Conception and design: All authors; (II) Administrative support: IR Zimmermann, JOM Barreto, EN da Silva; (III) Provision of study materials or patients: All authors; (IV) Collection and assembly of data: EO Lupatini, IR Zimmermann; (V) Data analysis and interpretation: All authors; (VI) Manuscript writing: All authors; (VII) Final approval of manuscript: All authors.

Correspondence to: Evandro de Oliveira Lupatini. Graduate Program for Collective Health, Faculty of Health Sciences, University of Brasília. Campus Darcy Ribeiro, Asa Norte, Brasília 70.910-900, Brazil. Email: evandrolupatini@gmail.com.

Background: The literature reports long time lags between the several processes involved in the translation of drug research and development into clinical application. To expedite these processes, translational research has emerged as a process that can be applied to reduce the lag between scientific discoveries and their practical application. Thus, the objective of this study was to estimate the time lag in translational research of biological drugs for the treatment of rheumatoid arthritis included in the Brazilian Unified Health System [*Sistema Único de Saúde (SUS)*].

Methods: A descriptive retrospective study was conducted based on secondary data loaded by SUS users in public sources and systems to estimate the time lag between the publication of phase I clinical trial results to drug use in clinical settings. The dates of translational research activities were identified from markers and steps. Structured searches were conducted in the literature and reports from the National Commission for the Incorporation of Technologies in the SUS (Conitec) as well as from health authorities, and analyzed.

Results: Between 2012 and 2019, SUS included five biological agents for the treatment of rheumatoid arthritis. The mean time lag from clinical development to use of these agents was 11.13 years (range, 8.57 to 12.90 years). The mean time lag for the stages of translational research were 5.30 (T1—basic research to clinical research), 5.08 (T2—clinical research to research synthesis), and 0.75 (T3—research synthesis to evidence-based practice) years. A shorter time lag was observed in the Brazilian case when it was possible to compare with other studies.

Conclusions: The estimated time lag of biological drugs used in the treatment of rheumatoid arthritis was determined based on the translational research steps model adapted to the Brazilian context. Brazil has instituted legal frameworks that set deadlines for sanitary registration, health technology assessment (HTA), and the availability of drugs in the SUS, thus, allowing for a reduced stage T2 time lag. Nevertheless, improvements are still required in stages T1 and T2, especially in publishing the results of clinical trials.

Keywords: Translational medical research; biological products; rheumatoid arthritis; health policy; unified health system

Submitted Jan 20, 2022. Accepted for publication May 06, 2022.

doi: 10.21037/atm-22-397

View this article at: <https://dx.doi.org/10.21037/atm-22-397>

Introduction

The time lag between drug research and development and ultimate translation into healthcare practice is still a major barrier to health care access in different contexts (1,2). The time lag from the initial drug discovery to identifying a therapeutic target or receptor for drug development and then final registration or market authorization of a dosage form has been estimated to take 17 (3), 22 (4), or even 36 years (1). Owing to this, translational research seeks to reduce the time gap between obtaining data for research and practical use of the acquired knowledge for the benefit of society (5-7). Translational research allows the identification of strategies and actions to integrate the steps and stakeholders involved in order to optimize the drug development processes and thus provide access to therapeutics (8).

Rheumatoid arthritis is a systemic and progressive autoimmune disease clinically characterized by joint pain and swelling. Owing to its chronic and complex inflammatory nature, several comorbidities and extra-articular presentations can develop, the most common being cardiovascular complications, respiratory diseases, and infections (9,10). In addition to clinical consequences, the socioeconomic impacts of rheumatoid arthritis, such as functional disability, poor quality of life, loss of productivity, and high individual and collective healthcare costs are also a cause for concern (11). Estimates from the 2017 Global Burden of Disease (GBD) study showed an age-standardized global prevalence and incidence of 246.6 and 14.9 per 100,000 in that year, which corresponded to increases of 7.4% and 8.2% compared to 1990, respectively (12). Clinical guidelines recommend early diagnosis and treatment (13-15) as delayed disease management is associated with the worsening of the clinical condition, including pain and loss of quality of life, more erosive joint damage, extra-articular manifestations and increased morbidity and mortality (16-19). In addition, treatment delays are related to higher direct and indirect costs of disease management, as patients fail to achieve better outcomes and negatively impact health systems (11,20).

The treatment of rheumatoid arthritis involves controlling inflammation to attain disease remission or low activity. To this effect, three groups of disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) are used: conventional synthetic, targeted synthetic, and biological drugs (9,13,14). Biological DMARDs have changed the course of managing rheumatoid arthritis, through increasing treatment

safety and effectiveness and providing better clinical and socioeconomic outcomes (21,22). Nevertheless, even with the advancement of science and the availability of evidence on the pathophysiology, diagnosis, treatment, and prognosis of rheumatoid arthritis, a review of the literature indicated a mean time lag of 11.76 months between symptom onset and treatment initiation (16).

Considering that patients may experience failures to control the disease, it is relevant that physicians and patients have more medicines available promptly to contain the progression of the disease. This could minimize the time lag for switching drugs that have failed to control the disease for others that can provide personalized treatment, with better outcomes. Therefore, knowing the time lag of the translational research process in the context of access to biological drugs for rheumatoid arthritis is important to identify priority strategies to reduce the wait. Accordingly, the objective of this study was to estimate the time lag between the initial phase of clinical development and the dispensing of biological DMARDs incorporated in the Brazilian Unified Health System for the treatment of rheumatoid arthritis.

Methods

Research context

To ensure provision of adequate healthcare in a country with large socioeconomic and health inequalities, the 1988 Constitution of the Federative Republic of Brazil established a public, universal, and free health system at the point of service called the Unified Health System [*Sistema Único de Saúde* (SUS)] (23,24). In addition, the National Health Policy of this system encompasses several sectorial policies, including drugs and pharmaceutical services, and establishes guidelines for free access and rational drug use. Prior to their inclusion as part of the SUS medicines, drugs must be authorized for use in the Brazilian market after approval by the Brazilian Health Regulatory Agency [*Agência Nacional de Vigilância Sanitária* (Anvisa)], a health regulator linked to the Ministry of Health. According to legislation, the drugs must be registered with Anvisa and should undergo evaluation by the National Commission for the Incorporation of Technologies in the SUS [*Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS* (Conitec)] before being included as part of the SUS. Having fulfilled these requirements, it is up to the Ministry of Health to decide whether to adopt a new treatment into the SUS. Since 2012, the Conitec evaluation requires that it be conducted within 180 days, extendable

for 90 days, and considers efficacy, safety, effectiveness, cost-effectiveness, and budget impact criteria. After a possible inclusion decision, the provision of the drugs must occur within 180 days of the decision date and is guided by clinical guidelines (25,26). The drugs can be purchased directly by the Ministry of Health or by States and municipalities, as agreed between SUS managers. Clinical guidelines are used as tools to help manage and regulate access to health technologies, and include clinical indications, dosages, monitoring mechanisms, and parameters related to drug dispensing and clinical management (27).

Research design

The study had a descriptive, retrospective design, with secondary public data collection to estimate the time lag between the clinical development of drugs and their dispensing by the SUS, considering the various stages of translational research. The dates of events that made it possible to estimate the time course of the drugs in the context of translational research were identified within the Brazilian scenario.

In addition to a structured literature search in medical literature databases, the study included a documental analysis of recommendation reports and clinical guidelines issued by Conitec, drug registration reports issued by health authorities [Food and Drug Administration (FDA), European Medicines Agency (EMA), and Anvisa], and normative acts issued by the Ministry of Health of Brazil.

The sample consisted of all biological drugs used for the treatment of rheumatoid arthritis evaluated by Conitec between 2012 and 2019 and incorporated into the SUS. The data were collected for each drug to identify the dates on which the events described below occurred.

Variables and data sources

Translational research steps and corresponding markers previously identified in a review that investigated translational drug research models, steps, and stakeholders in the Brazilian context were used (28). Three stages of translational research were defined as follows: T1—from basic research to clinical research; T2—from clinical research to research synthesis; and T3—from research synthesis to evidence-based practice. In each one, markers associated with the dates of certain events were identified. *Table 1* shows the steps, markers, event definitions, and data sources. It should be noted that the

data collected for each marker refers to the date on which a particular event occurred.

The data were collected from several sources described below, with assumptions being adopted to infer the date of each activity. The date of result publications in scientific journals or the date of result availability on the clinical trial registration platform were used as a parameter to infer the conclusion of phase I, II, and III clinical trials. With both pieces of information, the oldest date was included.

To collect the date of publication of clinical trial and systematic review results, a sensitive search strategy was developed for each drug, aiming at retrieving a greater number of documents from the Medline (via PubMed) and ClinicalTrials.gov databases. The Drugbank (29) database was used to identify terms and codes for each molecule. Data sources and search strategies are available as supplementary information ([Appendix 1](#)).

The date of the first health registration of the drug was obtained from the Anvisa, FDA, and EMA websites. The Conitec website was used to confirm the dates of the evaluation request, Conitec initial and final deliberations, decision of incorporation by the Ministry of Health, and publication of the clinical guideline (30).

The date of the first drug purchase by the Ministry of Health was retrieved from the Health Price Database, a system maintained by the Ministry of Health for the registration and consultation of information on the public and private purchase of drugs and health products (31). To infer the dispensing date, data from the SUS Outpatient Information System [*Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS (SIA/SUS)*] were extracted through the TABNET tab (32). The SIA/SUS stores data on drug dispensing which is accessible via the Specialized Component of the SUS Pharmaceutical Assistance. Each drug is identified as a procedure and has a unique identification code. Dispensing is only allowed with a medical prescription and by filling out a drug request form. The codes of the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10)-10th Revision and other parameters established in the clinical guideline of the Ministry of Health can be observed. Through the SIA/SUS, the federation units inform the Ministry of Health about the drug units dispensed throughout their territory using a month/year date. For calculation purposes, day 15 was standardized for this event. In addition, the date of the first dispensation registration by any of the 27 Brazilian federation units was taken into account.

Table 1 Translational research steps, markers, definitions, and data sources

Step	Marker (date)	Marker event definition	Data source
T1—basic research to clinical research	Phase I	Publication of the results of the first phase I clinical trial	Medline (via PubMed); ClinicalTrials.gov
	Phase II	Publication of the results of the first phase II clinical trial	
	Phase III	Publication of the results of the first phase III clinical trial	
	Health registration	Approval of the first health registration by Anvisa, FDA, and EMA	Anvisa; FDA; EMA
T2—clinical research to research synthesis	Systematic review	Publication of the first review with systematic search	Medline (via PubMed)
	Conitec request	Assessment request from Conitec	Conitec recommendation report
	Conitec recommendation	Conitec initial recommendation	
	Conitec deliberation	Conitec final decision	
	Decision	Ministry of Health decision	Conitec website
	Conitec guideline	Guideline, manual, guide, or protocol publication	
T3—research synthesis to evidence-based practice	Acquisition	Registration of the first purchase after incorporation	Ministry of Health Price Database
	Dispensation	First dispensing record	SIA/SUS

Source: Own conception using the dates of translational research activities. Anvisa, Brazilian Health Regulatory Agency; Conitec, National Commission for the Incorporation of Technologies in the SUS; EMA, European Medicines Agency; FDA, Food and Drug Administration; SIA/SUS, SUS Outpatient Information System; SUS, Brazilian Unified Health System.

Statistical analysis

Descriptive statistics were used to calculate the total and mean time lags between the clinical development and SUS dispensing stages. Microsoft Excel 2019 software was used to calculate the estimates and prepare tables and figures with a schematic representation of the total time and step time for each drug. As the variables of each event were “dates”, the time interval was calculated by subtracting the date of the marker immediately after the date of the previous marker, according to the equation: Time (in months) = Date (marker 2) – Date (marker 1).

Ethical aspects

Approval by an ethics committee is not applicable as this research used secondary data available in the public domain.

Results

The study included five biological DMARDs: abatacept, certolizumab, golimumab, rituximab, and tocilizumab. These were all evaluated within the scope of the Conitec

recommendation report no. 12/2012 and incorporated into the SUS through Ordinance SCTIE/MS no. 24/2012, published on 9/11/2012. Some common characteristics of the drugs refer to high unit price, centralized acquisition by the Ministry of Health, need for refrigerated storage, and subcutaneous or intravenous administration (*Table 2*). All dates of events related to markers and translational research steps are available as supplementary information (*Appendix 2*).

The mean time lag (years) at each stage of the translational research of the five biological drugs was 5.30 for T1, 5.08 for T2, and 0.75 for T3 (*Figure 1*). Added together, the total mean lag was 11.13 years from the publication of the results of phase I clinical trials to the first SUS dispensing. The longest time lag corresponded to the T1 stage, relating to the clinical development of the drug, which comprises phase I, II, and III clinical trials, as well as the registration evaluation by the health authority.

The total time lag (in years) for each drug was as follows: 12.90 for certolizumab; 12.48 for abatacept; 11.80 for tocilizumab; 9.93 for rituximab, and 8.57 for golimumab. Certolizumab, golimumab, and tocilizumab had a longer time course at T1, with abatacept and rituximab having

Table 2 Information on the five biological DMARDs incorporated into the SUS during the 2012–2019 period

Drug	Developer country ¹	Class ²	Indication ^{3,†}	Dosage (initial dose and maintenance dose) ^{4,†}	Anvisa/FDA/EMA health registration date ⁵	Number of annual treatment units ⁶	Maximum regulated price (US\$ PPP) ^{7,§}	Purchase price (US\$ PPP) ^{8,§}	Price per treatment/year (US\$ PPP) ^{9,§}
Abatacept 250 mg injection solution powder	USA	Not an anti-TNF	Second stage of treatment, associated with synthetic DMARDs	750 mg, IV, in weeks 0, 2, and 4. After, 750 mg every 4 weeks	6/25/2007; 12/23/2005; 5/21/2007	42	661.44	148.72	6,246.12
Certolizumab 200 mg/mL injection solution	Belgium	Anti-TNF	Second stage of treatment, associated with synthetic DMARDs	400 mg, SC, in weeks 0, 2, and 4. After, 400 mg every 4 weeks	5/23/2011; 5/13/2009; 10/01/2009	24	309.62	191.79	4,602.88
Golimumab 50 mg injection solution	USA	Anti-TNF	Second stage of treatment, associated with synthetic DMARDs	50 mg, SC, every 4 weeks	4/11/2011; 4/24/2009; 10/01/2009	12	1457.42	451.02	5,412.19
Rituximab 500 mg injection solution	Switzerland	Not an anti-TNF	Second stage of treatment, associated with synthetic DMARDs. Reserved for biological DMARDs contraindication, toxicity, or failure	1 g, IV, on days 0 and 14. Repeat every 6 months	7/03/2006; 2/28/2006; 9/29/2006	8	1471.94	423.37	3,386.93
Tocilizumab 80 mg injection solution	Switzerland	Not an anti-TNF	Second stage of treatment, associated with synthetic DMARDs	8 mg/kg, IV, every 4 weeks	1/19/2009; 1/08/2010; 1/15/2009	84	237.68	69.75	5,859.02

Source: own conception using the following databases: ¹ drug developer's website; ² product package insert available on Anvisa's website (33); ³ clinical guideline of rheumatoid arthritis and juvenile idiopathic arthritis in Brazil (34); ⁴ respective agencies' websites; ⁵ website of the CMED (35). The lowest Maximum Selling Price to the government was adopted, at a rate of 17%. When the price referring to the 17% rate was unavailable, the lowest price without rate was adopted; ⁶ Health Price Database website (31). ⁷, ⁸, the number of pharmaceutical units used per year was multiplied by the price charged by the Ministry of Health. The Brazilian clinical guideline recommends a synthetic DMARD, preferably methotrexate, as the first step in the treatment of rheumatoid arthritis. Biological DMARDs are recommended after failure to at least two therapeutic regimens in the first stage for at least three months each, and with persistent disease activity. ⁹, the price of the last purchase made by the Ministry of Health in the period from 01/01/2020 to 10/01/2021 was used; [†], for calculation purposes, the following were considered: (†) total number of pharmaceutical units used for the initial and maintenance phases of drug treatment; (II) adult weighing 70 kg. [§], correction factor applied to PPP (36). DMARDs, disease-modifying antirheumatic drugs; SUS, Brazilian Unified Health System; Anvisa, Brazilian Health Regulatory Agency; FDA, Food and Drug Administration; EMA, European Medicines Agency; PPP, purchasing power parity; TNF, tumor necrosis factor; IV, intravenous; kg, kilograms; mg, milligrams; mL, milliliters; SC, subcutaneous; CMED, Medicine Market Regulation Chamber.

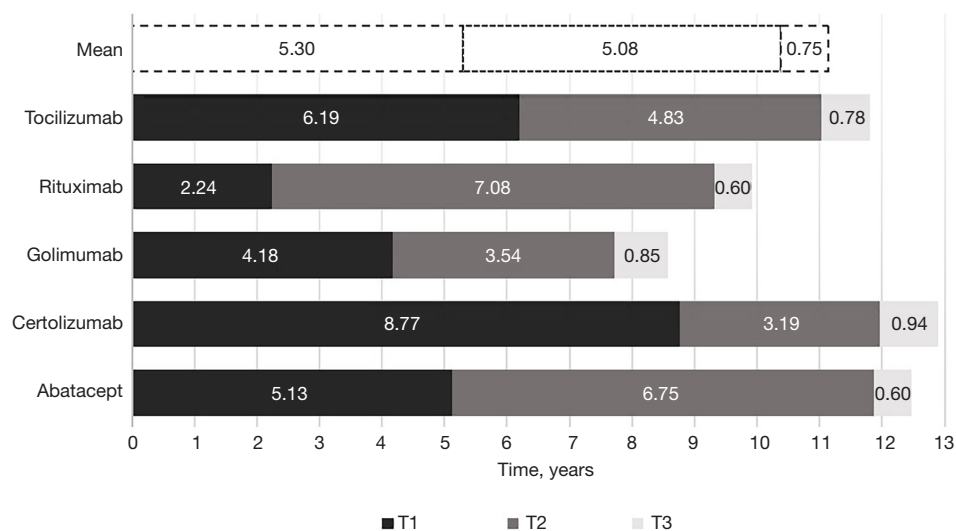


Figure 1 Time course of the five biological DMARDs during stages of translational research. Stage 1 (T1) has as initial and final markers the publication of the first clinical trial of phase 1 and the registration by Anvisa, respectively. Stage 2 (T2) starts from the first systematic review until the publication of the practice guideline; stage 3 (T3), from the medicines acquisition to its dispensation in the SUS. Source: Own conception using the dates of translational research activities. DMARDs, disease-modifying antirheumatic drugs; Anvisa, Brazilian Health Regulatory Agency; SUS, Brazilian Unified Health System.

longer durations at T2. The longest and shortest lags at T1 were for certolizumab (8.77 years) and rituximab (2.24 years). At T2, the lag for rituximab was 2.2 times longer than for certolizumab, which had the shortest lag in that stage. T3 was very similar for all drugs, being shorter than one year. The lag of the three steps for golimumab (8.57 years) was shorter than the T1 lag for certolizumab (8.77 years).

Table 3 shows the time lag between the markers of the three translational research stages. As for T1, the longest lag occurred between phase III and II clinical trials, with certolizumab totaling 74 months (6.17 years). No publications were found with phase I results for certolizumab and abatacept, which made the first calculation unfeasible. Rheumatoid arthritis was included as a new indication for rituximab before the publication of phase III results, which resulted in a negative time lag. For tocilizumab, the calculation corresponded to 0, as the results of phase II and I studies were available in only one publication. Negative time lags indicate that certain events occurred before another marker.

At stage T2, with the exception of rituximab, all drugs were registered with Anvisa on dates subsequent to the publication of the first identified systematic review, resulting in a negative time lag. The longest lags were

between requesting the demand for an assessment from Conitec and the publication of the first systematic review. These periods corresponded to 55% of the total time lag in T2 for certolizumab and 81% for abatacept. The time lag for abatacept was three times longer than for certolizumab. More homogeneous time lags were found in T3, with a longer period between the acquisition and incorporation decisions than between dispensing and acquisition.

Discussion

Time lags in translational research and their implications

This study evaluated the mean time lag in three stages of translational research for biological DMARDs, abatacept, certolizumab, golimumab, rituximab, and tocilizumab, included in the SUS following Conitec recommendations in 2012. Added together, the total mean time lag was 11.13 years from the publication of the results of phase I clinical trials to the first SUS dispensing. The longest total time lag was 12.90 years for certolizumab and the lowest was 8.57 years for golimumab. At each stage, the determined mean time lags (years) were 5.30 for T1, 5.08 for T2, and 0.75 for T3. At T1, the longest time lag was between the publication of phase III and II results, while at T2 it was between the publication of the first systematic

Table 3 Time lag between translational research markers for the five biological drugs

Step	Marker	Drugs (time lag in months)				
		Anti-TNF		Not an anti-TNF		
		Certolizumab	Golimumab	Abatacept	Rituximab	Tocilizumab
T1	Phase II-Phase I	N/F	13.1	N/F	22.7	0 [†]
	Phase III-Phase II	74.0	8.6	17.5	4.2	53.4
	Health registration-Phase III	31.2	28.4	44.0	-0.2	20.9
T2	Systematic review-Health registration	-12.7	-14.9	-7.9	39.7	-2.8
	Conitec request-Systematic review	21.0	29.4	65.3	31.7	44.4
	Conitec recommendation-Conitec request	4.2	0 [‡]	2.6	0.5	0.5
	Conitec deliberation-Conitec recommendation	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1
	Decision-Conitec deliberation	2.3	2.3	2.3	2.3	2.3
	Conitec guideline-Decision	9.7	9.7	9.7	9.7	9.7
	Acquisition-Decision	4.7	7.5	4.7	5.9	8.3
T3	Dispensation-Acquisition	6.6	2.7	2.5	1.3	1.0

Stage 1 (T1) has as initial and final markers the publication of the first clinical trial of phase 1 and the registration by Anvisa, respectively. Stage 2 (T2) starts from the first systematic review until the publication of the practice guideline; stage 3 (T3), from the medicines acquisition to its dispensation in the SUS. [†], phase I and II clinical trial results published in only one scientific article; [‡], according to Conitec Recommendation Report No. 12/2012 (30), the company that holds the registration of golimumab requested Conitec to evaluate the drug for incorporation into the SUS on 6/21/2012. This date is after the recommendation date of the aforementioned report (6/1/2012). Conitec decision was on 7/5/2012, while the incorporation decision was on 9/11/2012. TNF, tumor necrosis factor; N/F, not found; Conitec, National Commission for the Incorporation of Technologies in the SUS; Anvisa, Brazilian Health Regulatory Agency.

review and the request for a Conitec evaluation. Shorter and more homogeneous time lags were found in T3.

In a literature review by Morris *et al.* (3), the authors discussed the trend toward convergence over a 17-year time lag. The empirical studies cited in the review had different methods, with varying start and end points for measuring time. Eder *et al.* (4) analyzed 113 innovative FDA-approved drugs from 1999 to 2013 and found a median time lag of 22 years from the discovery of a therapeutic target to FDA regulatory approval. McNamee *et al.* (1) evaluated 138 new drugs approved by the FDA between 2010 and 2014 and found a time lag of 36 years, initiating the count from the growth of scientific publications on biomarkers related to the disease. Hanney *et al.* (2) focused on the investigation of time lags in the UK health system based on the analysis of two synthetic drugs: amlodipine, used in cardiovascular diseases, and olanzapine, used in mental health. The authors included markers from basic (preclinical) research.

At T3 stages, the time lags for drug inclusion in clinical guidelines and financing policies were considered. The observed time lags were 23 years for amlodipine and 20 years for olanzapine. The present study identified no similar comparable studies conducted in Brazil.

The literature shows a diversity of markers in a total of up to five translational research stages, yet there is no consensus on which and how many markers correspond to a particular stage (8). This situation may be related to the multiplicity of translational research meanings in biomedical research (37). Whenever possible, individualized data were sought from published studies to calculate the time lag with markers similar to the ones used in this study. At T1, the mean time lag from clinical trials to drug registration with the FDA was 12 years as reported by McNamee *et al.* (1). Hanney *et al.* (2) reported an approximate time lag of four years from publication of the results of the amlodipine phase I clinical trial to registration with the EMA. For

olanzapine, registered in 1996, the time lag was negative because the results of a phase I clinical study that started in 1986 were only cited in a study published in 1997. In the present study, T1 mean time was 5.30 years, which is shorter than the time identified by McNamee *et al.* (1) but longer than the amlodipine time lag reported by Hanney *et al.* (2). As for T2 time lag, the inclusion of amlodipine in the UK clinical guidelines took approximately 13 years, counted from the initial health registration. For olanzapine, this lag was 6 years. Thus, for amlodipine, the sum of T1 and T2 corresponds to 17 years. In the present study, the sum of T1 and T2 was 10.4 years, shorter than the one calculated for amlodipine. The limited comparison with the studies is highlighted, especially due to (I) inaccurate starting points for the clinical trial markers; and (II) unique health system contexts and different types of drugs (synthetic versus biological).

Abatacept, certolizumab, golimumab, and tocilizumab had negative time lags between the publication of the systematic reviews and the product registration by Anvisa. This may be partly due to the Anvisa registration having occurred, for the most part, after FDA and EMA registrations. With the exception of tocilizumab, systematic reviews were published after the date of registration in those agencies. Brazil has a large consumer market, with a diverse pharmacological-epidemiological profile, an internationally compatible ethical and sanitary environment, and professional capacities and infrastructure with potential for the internationalization of clinical research (38,39). Nevertheless, a first FDA or EMA registration may reflect several factors, including: (I) the greater innovative technological density and concentration of pharmaceutical companies based in the United States and Europe; (II) skills in conducting clinical trials, especially those with greater complexity and innovation, such as phase I and II; and (III) greater investments by the United States and European countries in research, development, and innovation (40,41).

According to McNamee *et al.* (1), basic research advances may positively reflect on the characterization of molecular targets for drugs and on clinical trial designs. In the context of rheumatoid arthritis in the 1990s, the literature already indicated that pro-inflammatory cytokines, especially tumor necrosis factor (TNF), played an important role in its pathogenesis (42,43). The development of many biological DMARDs was based on this knowledge, particularly golimumab, an anti-TNF agent. This drug had the shortest time lag in the three stages of the translational research, with 8.57 years. Its clinical development has very close

dates between clinical trial records and result publications. For example, phase II started in November 2003 and the primary outcome was concluded in February 2005 (44). In a few months, one of the phase III studies was commenced in December 2005 and completed its primary outcome in September 2007 (45). Publications with phase I, II, and III results occurred in March 2007, February 2008, and December 2008, respectively (46-48).

Undesirable delays occur when more time than necessary is spent to develop activities according to ethical, sanitary, and best practice standards. T1 activities classically take about 10 to 20 years during drug development (4,49), with low probability of success (50,51) and million to billion dollar costs (49,52,53). A significant part of this time is invested in clinical trials and includes processes such as ethical and health authorizations, registration of the clinical trial on registration platforms (e.g., ClinicalTrials.gov), and submission of the clinical development dossier to the health authority for registration purposes. Implementation strategies could still be applied in the development of clinical research to accelerate the translation of knowledge into its use in real world scenarios (54). In Brazil, evaluation processes for the registration of drugs by Anvisa have been increasingly transparent and delimited. The setting of maximum deadlines for the final decision in registration and post-registration change processes stands out, with 120 days for priority drugs and 365 for others (55,56).

T2 delays occur in the dissemination and scientific publication of clinical trial results, as well as in the generation of evidence that supports health technology assessment (HTA) processes. The publication of clinical trial results is considered an ethical and scientific conduct obligation (57). The World Health Organization recommends that such results be submitted to peer-reviewed journals within 12 months of study completion, with a view of being published within 24 months (58). However, studies (59,60) indicate low percentages of clinical trials that reported results within 12 months: 40.9% (1,722/4,209 trials) on the ClinicalTrials.gov platform and 49.5% (3,601/7,274 trials) on the EU Clinical Trials Register. Communicating results is important for several reasons; it avoids exposing research participants to ineffective interventions (57,58), reduces selective reporting bias (61,62), avoids funding research with ineffective technologies (63), generates data and information for HTA processes, knowledge translation, and clinical guideline constitution, and informs decision-making in clinical and management settings (57,63,64).

The shortest time lags at T2 were related to Conitec processes. This may be a reflection of the HTA institutionalization and improvement in Brazil over the years. The definition of procedures and deadlines in Law no. 12.401/2011 provides a solid guideline for structuring and implementing activities in the country (25,65). It is noteworthy that Conitec has similar structure and functioning policies compared to HTA agencies in Australia, Canada, and the United Kingdom (66). Transparency and civil society participation are also guaranteed in regulatory frameworks and have advanced in recent years, although they may differ (65,67,68).

Literature contributions and study limitations

This study contributes to the literature in several aspects. First, a translational research steps model adapted to the Brazilian case was adopted (28), which allowed a closer approximation with the reality of the country. Second, explicit, transparent, and reproducible methods were adopted for each marker, increasing the reliability of the results obtained. Third, the adopted methodology can be used for other drugs to investigate whether there are associated factors that influence the course of time from drug discovery to use in clinical settings. These include factors such as type of disease (prevalent versus rare), type of drug (synthetic versus biological), the existence of generics available at the time of incorporation, the type of applicant for Conitec assessment (SUS versus non-SUS). Fourth, it provides time lag estimates for an upper-middle-income country with marked socioeconomic health inequalities. As far as we know, time lag estimates published in the literature come from high-income countries.

Some limitations of the study should be noted. First, there was a high heterogeneity in the definition of markers for each stage of translational research in published studies, which limits the comparison of time lags between studies. To get around this limitation, we tried to calculate the time lag between the markers used in this study when this information was available. Second, our empirical strategy was restricted to the five biological DMARDs for rheumatoid arthritis. Thus, the lags estimated in this study may not be extrapolated to other classes of drugs, diseases, drugs demanding incorporation into the SUS, and the form of drug acquisition. Therefore, it is important to study other drugs. In addition, the average time it takes to switch from one biological to another is also not included in the time interval estimated in this study. When few treatment

alternatives are available, patients may experience a longer delay when they need to access other DMARDs. Third, our estimates may contain some inaccuracies as some data sources only show the month and year of the marker. In this case, we adopted the rule of considering day 15 of each month. Fourth, there may be other scientific articles or information disclosures with clinical trial results that were not identified through our sensitive search strategy. This could influence the measured time lag.

Implications and perspectives for health policy, clinical practice, and research

Some implications for health policy and clinical practice lie in the fact that the results presented here can be used to find out whether the time lag is compatible with the desired situation. Policy makers, the production sector, researchers, and society must ask themselves what the optimal deadlines are to access the technologies available, guaranteeing safety, efficiency, quality, and rationality. Specifically in the clinical practice, the benefits of faster translation of new biological drugs can expand therapeutic options for managing the disease on time. With this, patients could have better results and quality of life, such as control of erosive joint damage and fewer extra-articular complications. Thus, the reasonable time frame to make the drug available would require the completion of each of the stages of the translational research. By establishing plausible deadlines for carrying out the steps, factors that impact, positively or negatively, on reaching the agreed deadline and the consequent implementation of access programs and rational use of medicines could be investigated. Above all, there is the opportunity to improve legal frameworks to guarantee timely access to technologies. The creation of a schedule for the translation of knowledge, implementation, and use of evidence in the context of translational research would be an area of special interest to promote more healthcare benefits to society in a shorter period. Nevertheless, improving the sharing of documents and experiences among regulatory agencies could accelerate the analysis needed for registration and HTA in health systems.

Among the implications for further research, we specifically highlight two: the need for a standardization of translational research markers and research involving more drug categories. Based on the results of this research, studies could be carried out with application of the method to a larger sample with other types of drugs and analyses of factors related to an increased or reduced time lag.

Conclusions

The objective of this study was to estimate the time lag of translational research of biological drugs incorporated into the Brazilian Unified Health System between 2012 and 2019 for the treatment of rheumatoid arthritis. The mean time lag from the publication of the results of phase I clinical trials to the first SUS dispensing was 11.13 years. A shorter period was observed in the Brazilian case when it was possible to compare markers between studies. Brazil has instituted legal frameworks that set deadlines for sanitary registration and the assessment of health technologies and their availability in the SUS, which allows reducing stage 2 translational research lags. Improvements are still needed in the T1 and T2 stages, especially in conducting clinical trials and publishing their results. Future research should investigate associated factors that influence the course of time.

Acknowledgments

Funding: This work was supported by University of Brasília (DPG Notice #004/2021 and PPGSC Notice #001/2021 to EOL, and DPI/DPG Notice #01/2022 to IRZ). The funder had no role in the design, analysis, data interpretation, or writing of the manuscript.

Footnote

Peer Review File: Available at <https://atm.amegroups.com/article/view/10.21037/atm-22-397/prf>

Conflicts of Interest: All authors have completed the ICMJE uniform disclosure form (available at <https://atm.amegroups.com/article/view/10.21037/atm-22-397/coif>). The authors have no conflicts of interest to declare.

Ethical Statement: The authors are accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved. Approval by an ethics committee is not applicable as this research used secondary data available in the public domain.

Open Access Statement: This is an Open Access article distributed in accordance with the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs 4.0 International License (CC BY-NC-ND 4.0), which permits the non-

commercial replication and distribution of the article with the strict proviso that no changes or edits are made and the original work is properly cited (including links to both the formal publication through the relevant DOI and the license). See: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>.

References

1. McNamee LM, Walsh MJ, Ledley FD. Timelines of translational science: From technology initiation to FDA approval. *PLoS One* 2017;12:e0177371.
2. Hanney SR, Castle-Clarke S, Grant J, et al. How long does biomedical research take? Studying the time taken between biomedical and health research and its translation into products, policy, and practice. *Health Res Policy Syst* 2015;13:1.
3. Morris ZS, Wooding S, Grant J. The answer is 17 years, what is the question: understanding time lags in translational research. *J R Soc Med* 2011;104:510-20.
4. Eder J, Sedrani R, Wiesmann C. The discovery of first-in-class drugs: origins and evolution. *Nat Rev Drug Discov* 2014;13:577-87.
5. Contopoulos-Ioannidis DG, Ntzani E, Ioannidis JP. Translation of highly promising basic science research into clinical applications. *Am J Med* 2003;114:477-84.
6. Zerhouni EA. Translational and clinical science--time for a new vision. *N Engl J Med* 2005;353:1621-3.
7. Austin CP. Translating translation. *Nat Rev Drug Discov* 2018;17:455-6.
8. Fort DG, Herr TM, Shaw PL, et al. Mapping the evolving definitions of translational research. *J Clin Transl Sci* 2017;1:60-6.
9. Sparks JA. Rheumatoid Arthritis. *Ann Intern Med* 2019;170:ITC1-ITC16.
10. Figus FA, Piga M, Azzolin I, et al. Rheumatoid arthritis: Extra-articular manifestations and comorbidities. *Autoimmun Rev* 2021;20:102776.
11. Hsieh PH, Wu O, Geue C, et al. Economic burden of rheumatoid arthritis: a systematic review of literature in biologic era. *Ann Rheum Dis* 2020;79:771-7.
12. Safiri S, Kolahi AA, Hoy D, et al. Global, regional and national burden of rheumatoid arthritis 1990-2017: a systematic analysis of the Global Burden of Disease study 2017. *Ann Rheum Dis* 2019;78:1463-71.
13. Fraenkel L, Bathon JM, England BR, et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2021;73:924-39.

14. Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis* 2020;79:685-99.
15. Mian A, Ibrahim F, Scott DL. A systematic review of guidelines for managing rheumatoid arthritis. *BMC Rheumatol* 2019;3:42.
16. Barhamain AS, Magliah RF, Shaheen MH, et al. The journey of rheumatoid arthritis patients: a review of reported lag times from the onset of symptoms. *Open Access Rheumatol* 2017;9:139-50.
17. Rosa JE, García MV, Luissi A, et al. Rheumatoid Arthritis Patient's Journey: Delay in Diagnosis and Treatment. *J Clin Rheumatol* 2020;26:S148-S152.
18. Doumen M, De Cock D, Pazmino S, et al. Treatment response and several patient-reported outcomes are early determinants of future self-efficacy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2021;23:269.
19. Conforti A, Di Cola I, Pavlych V, et al. Beyond the joints, the extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev* 2021;20:102735.
20. Radu AF, Bungau SG. Management of Rheumatoid Arthritis: An Overview. *Cells* 2021;10:2857.
21. de La Forest Divonne M, Gottenberg JE, Salliot C. Safety of biologic DMARDs in RA patients in real life: A systematic literature review and meta-analyses of biologic registers. *Joint Bone Spine* 2017;84:133-40.
22. Janke K, Biester K, Krause D, et al. Comparative effectiveness of biological medicines in rheumatoid arthritis: systematic review and network meta-analysis including aggregate results from reanalysed individual patient data. *BMJ* 2020;370:m2288.
23. Paim J, Travassos C, Almeida C, et al. The Brazilian health system: history, advances, and challenges. *Lancet* 2011;377:1778-97.
24. Castro MC, Massuda A, Almeida G, et al. Brazil's unified health system: the first 30 years and prospects for the future. *Lancet* 2019;394:345-56.
25. Novaes HMD, Soárez PC. Health Technologies Assessment: origins, development, and current challenges. In the international and Brazilian scenarios. *Cad Saude Publica* 2020;36:e00006820.
26. Vianna Araujo D, Distrutti M, Elias F. Health technologies prioritization: the Brazilian case. *J Bras Econ da Saúde* 2017;9:4-40.
27. Colpani V, Kowalski SC, Stein AT, et al. Clinical practice guidelines in Brazil - developing a national programme. *Health Res Policy Syst* 2020;18:69.
28. Lupatini E de O, Barreto JOM, Zimmermann IR, et al. Medicines and translational research: steps, actors, and health policies in the Brazilian context. *Saúde em Debate* 2019;43:181-99.
29. DrugBank Online. Detailed Drug and Drug Target Information [Internet]. [cited 2021 Feb 16]. Available online: <https://go.drugbank.com/>
30. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. Conitec [Internet]. [cited 2021 Aug 18]. Available online: <http://conitec.gov.br/>
31. Ministério da Saúde. BPS - Banco de Preços em Saúde [Internet]. [cited 2021 Jul 25]. Available online: <http://bps.saude.gov.br/login.jsf>
32. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do SUS. Informações de Saúde - TABNET [Internet]. [cited 2021 Aug 4]. Available online: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0202>
33. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consultas [Internet]. [cited 2021 Aug 5]. Available online: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/>
34. Ministério da Saúde. Portaria Conjunta no 16, de 03 de setembro de 2021. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatoide e da Artrite Idiopática Juvenil. [Internet]. 2021 [cited 2021 Oct 8]. Available online: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/20211112_Portaria_Conjunta_16_PCDT_AR.pdf
35. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos [Internet]. [cited 2021 Oct 8]. Available online: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmmed>
36. The World Bank. PPP conversion factor, GDP (LCU per international \$) - Brazil | Data [Internet]. [cited 2021 Sep 18]. Available online: <https://data.worldbank.org/indicator/PA.NUS.PPP?locations=BR>
37. Krueger AK, Hendriks B, Gauch S. The multiple meanings of translational research in (bio)medical research. *Hist Philos Life Sci* 2019;41:57.
38. Ministry of Health of Brasil. Action plan for clinical research in Brazil. 2020 [cited 2021 Oct 5]; Available online: http://bvsmms.saude.gov.br/bvsm/publicacoes/action_plan_clinical_research_brazil.pdf
39. National Institutes of Health. National Institute of Allergy and Infectious Diseases. ClinRegs. Clinical Research Regulation For Brazil [Internet]. [cited 2021 Oct 5]. Available online: <https://clinregs.niaid.nih.gov/country/brazil>

40. Paul SM, Mytelka DS, Dunwiddie CT, et al. How to improve R&D productivity: the pharmaceutical industry's grand challenge. *Nat Rev Drug Discov* 2010;9:203-14.
41. Congressional Budget Office. Research and Development in the Pharmaceutical Industry [Internet]. 2021 [cited 2021 Oct 5]. Available online: www.cbo.gov/publication/57025
42. Arend WP, Dayer JM. Inhibition of the production and effects of interleukin-1 and tumor necrosis factor alpha in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38:151-60.
43. Ahmadzadeh N, Shingu M, Nobunaga M. The effect of recombinant tumor necrosis factor-alpha on superoxide and metalloproteinase production by synovial cells and chondrocytes. *Clin Exp Rheumatol* 1990;8:387-91.
44. United States National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov. An Efficacy and Safety Study of CNTO 148 Subcutaneous Injection Compared With Placebo in Patients With Active Rheumatoid Arthritis - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2021 Oct 6]. Available online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00207714>
45. United States National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov. An Efficacy and Safety Study of Golimumab in Patients With Active Rheumatoid Arthritis Despite Methotrexate Therapy - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2021 Oct 6]. Available online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00264550>
46. Zhou H, Jang H, Fleischmann RM, et al. Pharmacokinetics and safety of golimumab, a fully human anti-TNF-alpha monoclonal antibody, in subjects with rheumatoid arthritis. *J Clin Pharmacol* 2007;47:383-96.
47. Kay J, Matteson EL, Dasgupta B, et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis despite treatment with methotrexate: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *Arthritis Rheum* 2008;58:964-75.
48. Keystone EC, Genovese MC, Klareskog L, et al. Golimumab, a human antibody to tumour necrosis factor {alpha} given by monthly subcutaneous injections, in active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: the GO-FORWARD Study. *Ann Rheum Dis* 2009;68:789-96.
49. DiMasi JA, Grabowski HG, Hansen RW. Innovation in the pharmaceutical industry: New estimates of R&D costs. *J Health Econ* 2016;47:20-33.
50. Wong CH, Siah KW, Lo AW. Estimation of clinical trial success rates and related parameters. *Biostatistics* 2019;20:273-86.
51. Hay M, Thomas DW, Craighead JL, et al. Clinical development success rates for investigational drugs. *Nat Biotechnol* 2014;32:40-51.
52. Pammolli F, Righetto L, Abrignani S, et al. The endless frontier? The recent increase of R&D productivity in pharmaceuticals. *J Transl Med* 2020;18:162.
53. Morgan S, Grootendorst P, Lexchin J, et al. The cost of drug development: a systematic review. *Health Policy* 2011;100:4-17.
54. Rudd BN, Davis M, Beidas RS. Integrating implementation science in clinical research to maximize public health impact: a call for the reporting and alignment of implementation strategy use with implementation outcomes in clinical research. *Implement Sci* 2020;15:103.
55. Padua A, Partika L, Bonamici D, et al. Registration pathways to accelerate regulatory assessment of innovative medicines in Latin America. *J Public Health Policy* 2020;41:481-95.
56. Patel P, Cerqueira DM, Santos GML, et al. A Baseline Analysis of Regulatory Review Timelines for ANVISA: 2013-2016. *Ther Innov Regul Sci* 2020;54:1428-35.
57. Hudson KL, Collins FS. Sharing and reporting the results of clinical trials. *JAMA* 2015;313:355-6.
58. World Health Organization. WHO Statement on Public Disclosure of Clinical Trial Results [Internet]. 2015. Available online: <https://www.who.int/news/item/09-04-2015-japan-primary-registries-network>
59. DeVito NJ, Bacon S, Goldacre B. Compliance with legal requirement to report clinical trial results on ClinicalTrials.gov: a cohort study. *Lancet* 2020;395:361-9.
60. Goldacre B, DeVito NJ, Heneghan C, et al. Compliance with requirement to report results on the EU Clinical Trials Register: cohort study and web resource. *BMJ* 2018;362:k3218.
61. Wong EK, Lachance CC, Page MJ, et al. Selective reporting bias in randomised controlled trials from two network meta-analyses: comparison of clinical trial registrations and their respective publications. *BMJ Open* 2019;9:e031138.
62. Taichman DB, Backus J, Baethge C, et al. Sharing Clinical Trial Data - A Proposal from the International Committee of Medical Journal Editors. *N Engl J Med* 2016;374:384-6.
63. Institute of Medicine. Guiding Principles for Sharing Clinical Trial Data. In: *Sharing clinical trial data: Maximizing benefits, minimizing risk*. The National Academic Press, Washington, D.C.; 2015.
64. McArthur C, Bai Y, Hewston P, et al. Barriers and facilitators to implementing evidence-based guidelines in long-term care: a qualitative evidence synthesis. *Implement*

- Sci 2021;16:70.
65. Yuba TY, Novaes HMD, de Soárez PC. Challenges to decision-making processes in the national HTA agency in Brazil: operational procedures, evidence use and recommendations. *Health Res Policy Syst* 2018;16:40.
 66. Lima SGG, Brito C, Andrade CJC. Health technology assessment in Brazil - an international perspective. *Cien Saude Colet* 2019;24:1709-22.
 67. Silva AS, Sousa MSA, Silva EVD, et al. Social participation in the health technology incorporation process into Unified Health System. *Rev Saude Publica* 2019;53:109.
 68. Carvalho VKDS, de Sousa MSA, Barreto JOM, et al. Public engagement in health technology assessment in Brazil: the case of the Trastuzumab public consultation. *BMC Health Serv Res* 2019;19:762.

Cite this article as: Lupatini EO, Zimmermann IR, Barreto JOM, da Silva EN. How long does it take to translate research findings into routine healthcare practice?—the case of biological drugs for rheumatoid arthritis in Brazil. *Ann Transl Med* 2022;10(13):738. doi: 10.21037/atm-22-397

Incorporação de novos medicamentos pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do SUS, 2012 a junho de 2016

Incorporation of new medicines by the National Commission for Incorporation of Technologies, 2012 to June 2016

Rosângela Caetano ¹
Rondineli Mendes da Silva ²
Érica Militão Pedro ¹
Ione Ayala Gualandi de Oliveira ¹
Aline Navega Biz ¹
Pamela Santana ¹

Abstract *The National Commission for incorporation of Health Technologies (CONITEC), established in 2011, advises the Ministry of Health in decisions related to the incorporation, exclusion or change of medicines, products and procedures in the Unified Health System (SUS). The study investigated the decision-making process, profile of demands and incorporation of new medicines in the SUS from January/2012 to June/2016, based on data available on the CONITEC website. All submissions were evaluated and characterized by technology and applicant type. The incorporations were analyzed according to the Anatomical-Therapeutic-Chemical classification, International Classification of Disease of the clinical indication and active record in the National Health Surveillance Agency. In the period, 485 submissions were received, 92.2% concerning requests for incorporation and 62.1% for medicines, of which 93 (30.1%) received a favorable recommendation for incorporation. Domestic demands were more successful than externally originated ones. Six unregistered drugs were incorporated. Infectious and parasitic diseases and musculoskeletal diseases constituted the main clinical indications. The recommendation of incorporation occurred mainly based on the additional clinical benefits and low budget impact.*

Key words *Medicines, Health technology assessment, Decision making, Unified Health System*

Resumo *A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em Saúde (Conitec), instituída em 2011, assessora o Ministério da Saúde nas decisões relacionadas à incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos no Sistema Único de Saúde. O estudo investigou o processo de recomendação pela Conitec e o perfil das demandas e incorporações de medicamentos, de janeiro/2012 a junho/2016. A fonte de dados baseou-se nos registros disponíveis no site da Conitec. Demandas foram classificadas pelos tipos de submissão, de tecnologia e demandante. Medicamentos incorporados foram analisados segundo as classificações Anatômico-Terapêutica-Química e Internacional de Doença (CID) da indicação clínica, e presença de registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Foram recebidas 485 submissões, 92,2% relativas a pedidos de incorporação e 62,1% para medicamentos, dos quais 93 (30,1%) com recomendação favorável à incorporação. Demandas internas obtiveram maior sucesso que as originadas externamente. Seis medicamentos sem registro foram incorporados. Doenças infecto-parasitárias e osteomusculares foram as principais indicações clínicas. Benefícios clínicos adicionais e baixo impacto orçamentário foram as principais justificativas de recomendação.*

Palavras-chave *Medicamentos, Avaliação de tecnologias em saúde; Tomada de decisão, Sistema Único de Saúde*

¹ Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro. R. São Francisco Xavier 524/7^o/ Blocos D/E, Maracanã. 20550-900 Rio de Janeiro RJ Brasil. caetano.r@gmail.com
² Núcleo de Assistência Farmacêutica, Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, Fiocruz.

Introdução

A Constituição Federal de 1988 afirma o direito à saúde como um direito social, e estabelece que o Estado deve garantir os cuidados de saúde, incluindo o financiamento público que permita o acesso universal e equitativo aos medicamentos e a outras tecnologias em saúde.

A impossibilidade do Sistema Único de Saúde (SUS), cronicamente subfinanciado, de atender às necessidades sanitárias e às demandas crescentes por novas tecnologias desencadeou, no país, o fenômeno das demandas judiciais de procedimentos propedêuticos ou terapêuticos não incorporados pelo Sistema. Muitas dessas demandas buscam assegurar o direito de acesso dos pacientes a medicamentos de alto custo, nem sempre disponíveis no SUS e, muitas vezes, sem benefícios comprovados, ou até mesmo, em alguns casos, deletérios^{1,2}.

Este cenário conduziu à aprovação da Lei nº 12.401, em abril de 2011, visando regulamentar o conceito de integralidade e dispor sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS³.

Esta Lei estabeleceu a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do SUS (Conitec), com a função de assessorar o Ministério da Saúde (MS) nas decisões relativas à incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, na constituição ou alteração de protocolos clínicos ou diretrizes terapêuticas e nas atualizações da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME)^{4,5}. Ainda em 2011, o Decreto nº 7.646 regulamentou a composição, as competências e o funcionamento da Conitec⁵.

Estes marcos regulatórios definiram o fluxo, os critérios e os prazos para a avaliação e a incorporação das tecnologias no sistema público de saúde. A estrutura operacional da Conitec consiste de duas instâncias: o Plenário e a Secretaria Executiva, sendo o primeiro responsável pela emissão de recomendações. O plenário possui 13 membros, incluindo representantes de seis secretarias do Ministério da Saúde, de suas agências reguladoras (Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa e Agência de Saúde Suplementar – ANS), dos Conselhos Nacionais de Secretários de Saúde estaduais e municipais, e representações da sociedade civil, a partir do Conselho Federal de Medicina e Conselho Nacional de Saúde. Além desses últimos, a ampliação da sociedade nas decisões ocorre ainda pela participação social nas consultas e audiências públicas⁵.

Toda solicitação de incorporação/exclusão de tecnologias submetida à Conitec implica na abertura de processo administrativo, havendo um conjunto de requisitos a ser cumprido pelo demandante, entre os quais documentação do número e validade do registro da tecnologia na Anvisa; apresentação de evidências científicas demonstrando que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para a indicação pretendida; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia solicitada com as já disponibilizadas no SUS; e, no caso de medicamentos, o preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos da Anvisa⁵.

As recomendações iniciais do Plenário devem ser submetidas à consulta pública pelo prazo de 20 dias (que pode ser reduzido a 10 dias, em caráter de “urgência”). Após a apreciação das contribuições, a Conitec novamente delibera e o resultado é encaminhado ao Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE), para decisão final a ser posteriormente publicada em Diário Oficial. Sendo o resultado favorável à incorporação, a tecnologia deverá estar acessível para a população em no máximo 180 dias⁵.

A criação da Comissão representou passo importante no desenvolvimento e institucionalização da avaliação de tecnologias em saúde (ATS) no país. A ATS visa apoiar o sistema de saúde nas decisões de financiamento, aquisição e uso apropriado das tecnologias e, também, no desinvestimento de tecnologias obsoletas ou ineficazes, e pode contribuir para aumentar a transparência e a responsabilização do processo de decisão, auxiliando no desenvolvimento de políticas baseadas em evidências⁶.

Segundo balanço sobre a atuação da Conitec publicado em 2014, mais de 100 novas tecnologias foram incorporadas no SUS até aquela época, volume este que correspondia a cerca de três vezes a média anual de incorporação do período anterior à criação da Conitec⁷.

A mudança ocorrida na forma e no processo de incorporação de tecnologias a partir da constituição da Conitec foi significativa, alterando a dinâmica e a qualidade da entrada de novos produtos no SUS. Todas essas mudanças, contudo, são ainda muito recentes, com potenciais impactos que, pela exiguidade do tempo, ainda não foram suficientemente estudados.

Nesse sentido, o trabalho investigou o processo de recomendação e o perfil das incorporações de novos medicamentos no Sistema Único de Saúde aprovadas pela Conitec entre 2012 e junho de 2016.

Metodologia

Trata-se de estudo exploratório, descritivo, retrospectivo, de abordagem quali-quantitativa, relativo às demandas apresentadas à Conitec ocorridas entre 1º de janeiro de 2012, ano de início de seu funcionamento, a 30 de junho de 2016.

A principal fonte de dados foram as informações públicas presentes no *website* da Conitec (<http://conitec.gov.br/>) referentes a: (i) registros das demandas de tecnologias em saúde submetidas, (ii) relatórios técnicos de recomendação da Conitec, (iii) portarias de decisão do secretário de SCTIE publicadas no Diário Oficial da União, e (iv) contribuições às consultas públicas.

Essas informações, que se encontram dispersas em várias páginas eletrônicas no *site* da Conitec, foram objeto de dupla extração por revisores independentes para um banco de dados especificamente construído para esse fim no aplicativo EpiData®. Divergências na extração foram resolvidas por consenso.

Uma mesma tecnologia pode ter sido submetida à Conitec mais de uma vez, seja por ter indicações terapêuticas distintas, representar solicitações de apreciação por demandantes diferentes em mais de um momento no tempo, demandar readequação de população-alvo ou, ainda, por ter sido negada em análises prévias. Além disso, por vezes, algumas demandas incluíam diferentes tecnologias na mesma submissão, e foram também individualizadas, de modo a constituírem demandas em separado. Nesse sentido, a unidade de análise individual utilizada nesse trabalho foi demanda/tecnologia específica.

O motivo da solicitação foi categorizado seguindo classificação específica da própria Conitec, em incorporação, exclusão e ampliação de uso, com esta última englobando tanto os pedidos de alteração de indicação/uso como de uma nova apresentação/modelo.

As tecnologias demandadas foram inicialmente classificadas em medicamento (incluindo vacinas e imunobiológicos), produto, procedimento, e PCDT/protocolo de uso. A categoria “PCDT/protocolo de uso” agregou Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas em Oncologia, Diretrizes Nacionais (como a Conitec denomina documentos norteadores das melhores práticas a serem seguidas por profissionais de saúde e gestores) e protocolos de uso (documentos normativos de escopo mais estrito, estabelecendo critérios, parâmetros e padrões para a utilização de uma tecnologia específica em determinada doen-

ça/condição). Para algumas análises específicas, as tecnologias demandadas foram subdivididas em “medicamentos” e “diferente de medicamento”, englobando todas as demais.

Todos os demandantes foram registrados, e as demandas posteriormente categorizadas como: (1) origem “Interna”, quando procedentes das secretarias e órgãos do MS, autarquias com vínculo ao MS (Anvisa e ANS), além das secretarias estaduais (SES) e municipais de saúde (SMS), e (2) “Externa” (outros órgãos do governo federal; indústria; poder judiciário; instituições de saúde e de ensino e pesquisa; sociedades médicas e profissionais; associação de pacientes e outras organizações não governamentais; profissional de saúde; paciente ou seu familiar/cuidador).

O *status* da demanda em 30/06/2016 foi classificado em dois grandes grupos: “processos em curso”, compreendendo as situações de (a) em análise de conformidade documental; (b) processos conformes aguardando análise pelos técnicos da Conitec; (c) em consulta pública; (d) em análise após consulta pública; e (e) aguardando apreciação da recomendação final pelo secretário da SCTIE; e “processos encerrados”, que incluíram encerramentos (i) por não conformidade formal da documentação, (ii) a pedido do demandante e (iii) por decisão da Conitec; as decisões de (iv) incorporação, (v) não incorporação e (vi) exclusão; e (vii) demanda já incorporada no SUS.

Demandas de medicamentos que foram objeto de recomendação final no plenário da Conitec constituíram um segundo plano de análise. Os medicamentos foram categorizados pela Classificação Anatômico-Terapêutica-Química (ATC) até o quinto nível (substância ativa), usando a *WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology*⁸. A condição clínica de indicação registrada na demanda foi classificada segundo a 10ª versão da Classificação Internacional da Doença (CID)⁹.

Foram verificadas a realização de consulta pública e o número total de contribuições recebidas.

A recomendação final referente aos medicamentos submetidos à deliberação em plenário foi categorizada em: (i) incorporação de novo medicamento inexistente nas listas de financiamento do SUS até a data da decisão; (ii) incorporação de uma nova indicação, nos casos de medicamentos já presentes nas listas, mas para indicações diferentes daquela aprovada na Conitec; (iii) manutenção do medicamento nas listas de financiamento, quando este já se encontrava incorporado; (iv) não incorporação do medicamento ao SUS; (v) exclusão do medicamento no SUS,

para qualquer indicação clínica; (vi) exclusão do medicamento para uma indicação/CID específico; e (vii) exclusão apenas de uma apresentação específica do medicamento. As três primeiras categorias foram posteriormente agregadas como “Incorporação”, com as demais se constituindo em decisão final “Diferente de incorporação”.

Por fim, foram registradas todas as justificativas presentes nos relatórios de recomendação final identificadas como motivando a decisão de “incorporação” pela Conitec, bem como se a recomendação final foi aceita pelo secretário de SCTIE em sua decisão final publicada no DOU.

O *software* Stata® versão 12 foi utilizado para tabulação e análise dos dados. Para a análise descritiva, utilizaram-se as frequências absoluta e relativa para as variáveis discretas e os valores de média, mediana e desvio padrão para as variáveis contínuas. Na comparação de variáveis categóricas, foi utilizado o teste de qui-quadrado de Pearson, sendo considerado como nível de significância 5%.

Os dados sobre as demandas, relatórios de recomendação técnica e contribuições às consultas públicas são de acesso público e livre nas diversas páginas da Conitec, dispensando a apreciação e a aprovação prévia do estudo por Comitê de Ética em Pesquisa.

Resultados

No período estudado, a Conitec recebeu 485 submissões, 92,2% das quais relacionadas a pedidos de incorporação de novas tecnologias. Medicamentos foram o principal objeto de demandas (62,1%), independente da natureza da solicitação. Ainda que as solicitações de exclusões do SUS tenham representado apenas 7% das demandas, elas se concentraram prioritariamente em medicamentos (Tabela 1).

Mais de 95% das submissões se encontrava encerrada em 30/06/2016. Das 17 submissões ainda sem decisão final, 14 eram de medicamentos, sobretudo de demandas cujo pedido ainda estava sob exame. Das 301 demandas relacionadas a medicamentos, 287 (95,3%) estavam concluídas. Cerca de 30% (86 processos) foram encerrados precocemente, geralmente por não conformidade processual (53,5% desses casos) ou por decisão dos próprios demandantes (36%). Vinte e uma submissões de medicamentos tiveram dois ou mais demandantes diferentes. Demandas internas corresponderam a 52,2% do conjunto de submissões relativas a medicamentos no período

(Tabela 2). Nas demandas externas, predominaram as oriundas da indústria farmacêutica (40,9% do total).

Duzentos e um processos relativos a medicamentos foram à deliberação em plenário (66,8%). Destes, 60,7% originaram-se internamente, com destaque para a Secretaria de Atenção à Saúde (SAS) (23,4% das demandas com deliberação). Noventa e três medicamentos receberam recomendação favorável à incorporação, incluindo seis vacinas e dois imunobiológicos (30,9% do total de demandas de medicamentos e 46,3% das submetidas a plenário). Demandas internas por incorporação de medicamentos obtiveram mais sucesso quando comparadas com as originadas externamente: 82,8% dos pedidos que receberam deliberação favorável de inclusão procediam do próprio Ministério, da Anvisa ou das SES/SMS ($p = 0,000$) (Tabela 3).

Cerca de 70% (139/201) das deliberações relativas a medicamentos foram objeto de consulta pública, enquanto 62 compreenderam processos simplificados, sem diferenças estatisticamente significantes em relação ao parecer favorável à incorporação ($p = 0,186$) (Tabela 3).

O número de contribuições recebidas nas consultas públicas dos medicamentos com recomendação de incorporação foi extremamente diverso, variando de 0 a 530 (média de 108, mediana de 61). Nove dos medicamentos incorporados receberam mais de 250 contribuições (apenas um com mais de 500): fingolimode, para 3ª linha do tratamento da Esclerose Múltipla (530 contribuições); cinacalcete e paricalcitol, para terapêutica do hiperparatireoidismo secundário à doença renal crônica em diálise; e os antivirais dolutegravir sódico, para a infecção pelo HIV, palivizumabe, para prevenção da infecção pelo vírus sincicial respiratório, e sofosbuvir, daclastavir e simeprevir, indicados para hepatite C crônica, e a rivastigmina como adesivo cutâneo, para tratamento da Doença de Alzheimer leve a moderada. Medicamentos com recomendação desfavorável à incorporação apresentaram número médio de contribuições (136) maior; 21 medicamentos receberam mais que 250 contribuições, com seis recebendo mais de 500.

No período, houve recomendação de incorporação de seis medicamentos sem registro ativo na Anvisa (3% das deliberações em plenário) (Tabela 3). Todas as demandas originaram-se em secretarias do MS (duas da SVS, três da SAS e uma demanda conjunta SAS e SCTIE) e quatro ocorreram por processo simplificado, sem consulta pública.

Doenças infecto-parasitárias (DIP) e osteomusculares responderam por 48,4% das demandas de medicamentos com parecer positivo de incorporação. Estes dois grupos, juntamente com neoplasias, transtornos mentais e compor-

tamentais, e doenças do aparelho respiratório, somaram 64,5% dos medicamentos incorporados. Em termos da proporção de aprovações entre as demandas que chegaram à deliberação, destacam-se medicamentos relacionados à saúde

Tabela 1. Distribuição das demandas segundo natureza da solicitação e tipo de tecnologia, Conitec, 2012 a 2016*.

Natureza da Solicitação	Tipo Tecnologia								Total	
	Medicamento		Produto		Procedimento		PCDT			
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Incorporação ao SUS	267	59,7	64	14,3	105	23,5	11	2,5	447	92,2
Exclusão do SUS	31	91,2	0	0,0	3	8,8	0	0,0	34	7,0
Alteração de uso**	3	75,0	0	0,0	1	25,0	0	0,0	4	0,8
Total	301	62,1	64	13,2	109	22,5	11	2,3	485	100,0

Legenda: PCDT — Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas.

Notas: * - o ano de 2016 compreende demandas submetidas até 30/06/2016; ** - alteração de uso envolve as solicitações referentes a pedidos de alteração de indicação/uso e de uma nova apresentação/modelo. $p = 0,024$.

Tabela 2. Distribuição das solicitações segundo tipo de tecnologia, *status* final da decisão e tipo de demanda, Conitec, 2012 a 2016*.

Status da Decisão	Medicamento						Diferente de Medicamento**						Total de Solicitações					
	Tipo de Demanda				Total		Tipo de Demanda				Total		Tipo de Demanda				Total	
	Interna		Externa				Interna		Externa				Interna		Externa			
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%		
Processo em curso	3	1,9	11	7,6	14	4,7	3	2,4	0	0,0	3	1,6	6	2,2	11	5,1	17	3,5
Aguarda apreciação final	0	0,0	1	0,7	1	0,3	2	1,6	0	0,0	2	1,1	2	0,7	1	0,5	3	0,6
Em análise	1	0,6	10	6,9	11	3,7	1	0,8	0	0,0	1	0,5	2	0,7	10	4,7	12	2,5
Em análise após Consulta Pública	2	1,3	0	0,0	2	0,7	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	0,7	0	0,0	2	0,4
Processo encerrado	154	98,1	133	92,4	287	95,3	122	97,6	59	100,0	181	98,4	264	97,8	204	94,9	468	96,5
Processo encerrado precocemente	32	20,4	54	37,5	86	28,6	20	16,0	42	71,2	62	33,7	45	16,7	103	47,9	148	30,5
Encerrado por não conformidade	0	0,0	46	31,9	46	15,3	2	1,6	35	59,3	37	20,1	1	0,4	82	38,1	83	17,1
Encerrado a pedido do demandante	24	15,3	7	4,9	31	10,3	18	14,4	1	1,7	19	10,3	42	15,6	8	3,7	50	10,3
Encerrado por decisão da Conitec	8	5,1	1	0,7	9	3,0	0	0,0	6	10,2	6	3,3	2	0,7	13	6,0	15	3,1
Encerrado com decisão de plenário	122	77,7	79	54,9	201	66,8	102	81,6	17	28,8	119	64,7	219	81,1	101	47,0	320	66,0
Incorporação	77	49,0	16	11,1	93	30,9	93	74,4	2	3,4	95	51,6	167	61,9	21	9,8	188	38,8
Não Incorporação	15	9,6	63	43,8	78	25,9	6	4,8	14	23,7	20	10,9	19	7,0	79	36,7	98	20,2
Exclusão	30	19,1	0	0,0	30	10,0	3	2,4	0	0,0	3	1,6	33	12,2	0	0,0	33	6,8
Demanda já incorporada	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	1,7	1	0,5	0	0,0	1	0,5	1	0,2
Total	157	52,2	144	47,8	301	100,0	125	66,3	59	33,7	184	100,0	270	55,7	215	44,3	485	100,0

Notas: * — Ano de 2016 compreende demandas submetidas até 30/06/2016; ** — Tecnologia diferente de medicamento envolve o somatório de demandas relativas a produto, procedimento, e PCDT/protocolo de uso.

Tabela 3. Características selecionadas das submissões relacionadas a medicamentos avaliadas pelo plenário da Conitec, 2012 a 2016*.

Características selecionadas do processo de avaliação dos medicamentos	Recomendação Final				Total	
	Incorporação		Diferente Incorporação			
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Demanda interna**¹						
Sim	77	82,8	45	41,7	122	60,7
Não	16	17,2	63	58,3	79	39,3
Consulta Pública²						
Sim	60	64,5	79	73,1	139	69,2
Não (processo simplificado)	33	35,5	29	26,9	62	31,8
Presença de Registro na Anvisa³						
Sim	87	93,6	108	100,0	195	97,0
Não	6	6,5	0	0,0	6	3,0
Recomendação Preliminar⁴						
Favorável à incorporação	68	100,0	0	0,0	68	33,8
Diferente de incorporação	25	18,8	108	81,2	133	66,2
CID-10⁵						
Algumas doenças infecciosas e parasitárias	28	30,1	8	7,4	36	17,9
Neoplasias	8	8,6	10	9,3	18	9,0
D. do sangue, órgãos hematopoiéticos e transtornos imunitários	4	4,3	7	6,5	11	5,5
D. endócrinas, nutricionais e metabólicas	4	4,3	10	9,3	14	7,0
D. do sistema nervoso	2	2,2	8	7,4	10	5,0
Transtornos mentais e comportamentais	8	8,6	2	1,9	10	5,0
D. do olho e anexos	0	0,0	2	1,9	2	1,0
D. do aparelho circulatório	2	2,2	12	11,1	14	7,0
D. do aparelho respiratório	7	7,5	9	8,3	16	8,0
D. do aparelho digestivo	0	0,0	8	7,4	8	4,0
D. da pele e do tecido subcutâneo	2	2,2	5	4,6	7	3,5
Doenças do sistema osteomuscular e do tecido conjuntivo	17	18,3	21	19,4	38	18,9
Doenças do aparelho geniturinário	3	3,2	4	3,7	7	3,5
Gravidez, parto e puerpério	0	0,0	2	1,9	2	1,0
Outros CID	8	8,6	0	0,0	8	4,0
ATC⁶						
A - Trato alimentar e metabolismo	2	2,2	14	13,0	16	8,0
B - Sangue e órgãos hematopoiéticos	1	1,1	8	7,4	9	4,5
C - Sistema cardiovascular	3	3,2	4	3,7	7	3,5
D - Dermatológicos	1	1,1	1	0,9	2	1,0
G - Sistema genito-urinário e hormônios sexuais	1	1,1	4	3,7	5	2,5
H - Preparações do sistema hormonal, exceto hormônios sexuais e insulinas	4	4,3	4	3,7	8	4,0
J - Anti-infecciosos para uso sistêmico	29	31,2	6	5,6	35	17,4
L - Antineoplásicos e agentes imunomoduladores	33	35,5	47	43,5	80	39,8
M - Sistema músculo-esquelético	3	3,2	2	1,9	5	2,5
N - Sistema nervoso	9	9,7	4	3,7	13	6,5
P - Antiprotozoários	0	0,0	2	1,9	2	1,0
R - Sistema respiratório	6	6,5	9	8,3	15	7,5
S - Órgãos sensores	0	0,0	2	1,9	2	1,0
V - Vários	1	1,1	1	0,9	2	1,0
Total	93	46,3	108	53,7	201	100,0

Notas: * O ano de 2016 compreende demandas submetidas até 30/06/2016; ** Demanda interna corresponde aquelas oriundas das secretarias e órgãos do Ministério da Saúde, de autarquias vinculadas a este ministério, e das SES e SMS; ¹ p = 0,000; ² p = 0,186; ³ p = 0,007; ⁴ p = 0,004; ⁵ p = 0,000; ⁶ p = 0,000.

mental e DIP (aproximadamente 80% das solicitações aprovadas) (Tabela 3).

Antineoplásicos e agentes imunomoduladores (grupo L) responderam por mais de um terço dos medicamentos incorporados, e também o grupo mais frequente dentre as demandas sem recomendação favorável de incorporação. Ressalta-se ainda a participação dos grupos J (anti-infecciosos para uso sistêmico) e N (sistema nervoso) (Tabela 3).

Os anos de 2013 (28,9%) e 2015 (22,9%) sobressaem em termos da distribuição das deliberações em plenário relativas a medicamentos. Entretanto, 2012 apresentou a maior proporção das recomendações favoráveis à incorporação (68,4%), seguido de perto por 2015 (60,9%) (Gráfico 1).

Perto de 75% dos medicamentos incorporados até junho/2016 possuíam duas ou mais justificativas para essa recomendação nos relatórios (média de 2,2). Destacam-se (Tabela 4) as justificativas de benefício clínico adicional (40,9%), baixo impacto financeiro-orçamentário (25,8%), necessidade clínica não preenchida no SUS e re-

comendação de incorporação em outros países (ambos com 21,5%).

Um ou mais condicionantes estiveram presentes em 26,9% das recomendações de medicamentos aprovadas no período (média de 2,4 condicionantes), sendo os principais a redução do preço de venda ao governo para viabilizar a inclusão no SUS e a incorporação vinculada à atualização ou elaboração de PCDT especificando as condições de acesso e uso.

Todas as recomendações feitas pelo plenário da Conitec, sem exceção, foram aceitas pelo secretário da SCTIE.

Discussão

Desde 2006, com a criação da antiga Comissão de Incorporação de Tecnologias do Ministério da Saúde (CITEC), existem fluxos e rotinas estabelecidas para a análise de incorporação de tecnologias em saúde. Com o estabelecimento da Conitec, a submissão de demandas a esta Comissão tornou-se um processo obrigatório e indispensável para a incorporação tecnológica no SUS e a entrada de novos produtos nas suas listas de financiamento.

A partir da Lei 12.401/2011, as solicitações podem ser feitas de forma ininterrupta e sem momentos pré-definidos de entrada de novos pedidos. Desde então, quase 500 submissões foram feitas, correspondendo a uma média de 107 demandas/ano, a maior parte relacionada a pedidos de incorporação de medicamentos (261/485), sejam novos fármacos e apresentações até então não presentes nas listas do SUS, ou situações de ampliação de uso de medicamentos já existentes para condições clínicas/subpopulações não cobertas até então.

O enfoque prioritário nas solicitações de incorporação de medicamentos certamente guarda relação com as conhecidas dificuldades de acesso a essa importante tecnologia para a proteção e a recuperação da saúde. Medicamentos representam componente expressivo do crescimento dos gastos em saúde em todo mundo e, também, no Brasil. Dados da Conta Satélite de Saúde 2010-2013¹⁰ indicam que despesas com medicamentos representaram 1,6% do Produto Interno Bruto brasileiro e a mais de 20% nos gastos finais de bens e serviços de saúde em 2013.

Diversos medicamentos foram objeto de mais de uma solicitação no período, seja para uma indicação clínica diferente, seja por encerramento precoce do processo ou, ainda, por decisão prévia

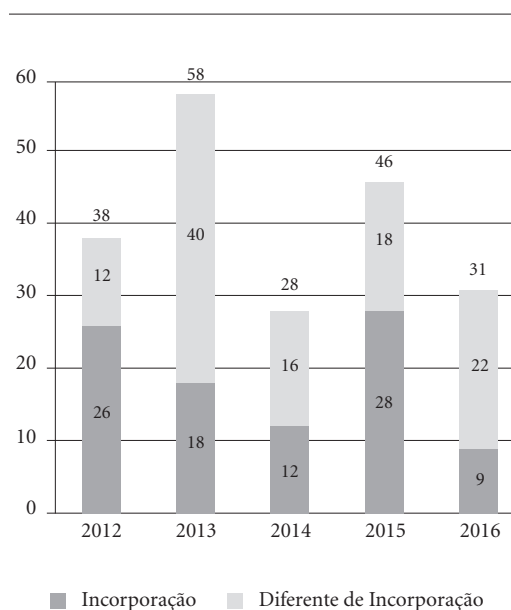


Gráfico 1. Distribuição dos medicamentos com recomendações submetidas ao Plenário por ano e recomendação final da decisão, Conitec, 2012 a 2016*.

Obs.: * o ano de 2016 compreende demandas submetidas até 30/06/2016.

Tabela 4. Justificativas presentes nos relatórios de recomendação da Conitec favoráveis à incorporação dos medicamentos, 2012 a 2016*.

Justificativas relatadas para a decisão de incorporação	Nº [†]	% [‡] (em relação total medicamentos incorporados)
Necessidade clínica não preenchida	20	21,5
Gravidade e/ou prevalência da doença	9	9,7
Ausência de alternativa terapêutica no SUS	7	7,5
Benefício clínico adicional	38	40,9
Menores eventos adversos	12	12,9
Maior facilidade de uso	10	10,8
Baixo custo / menor custo que opções disponíveis	15	16,1
Evidências de custo-efetividade em relação às opções disponíveis	13	14,0
Baixo impacto financeiro-orçamentário	24	25,8
Incorporação em outros países	20	21,5
Qualidade das evidências disponíveis	4	4,3
Recomendação em PCDT ou guias terapêuticos do SUS sem presença nas listas de financiamento de medicamentos	7	7,5
Ampliação de elenco para tratamento já existente no SUS	7	7,5
Outros	18	19,4

Notas: * — Ano de 2016 compreende demandas submetidas até 30/06/2016; [†] — 8 relatórios apresentavam 4 justificativas ou mais, 26 apresentavam 3 justificativas, e 35 apresentavam pelo menos duas razões diferentes; uma única justificativa para a incorporação só foi referida para 24 medicamentos incorporados; [‡] — Percentual calculado em relação ao total de 93 medicamentos incorporados.

de não incorporação. Entre estes, se destacam os medicamentos everolimo, fingolimode, cetuximabe, golimumabe, rituximabe, tocilizumabe e trastuzumabe, com seis ou mais solicitações no período.

Everolimo, utilizado na rejeição de transplantes e terapia oncológica, foi solicitado oito vezes. Um processo foi encerrado por não conformidade documental e dois a pedido do demandante. O mesmo demandante – SAS/MS – posteriormente reapresentou e teve suas demandas aprovadas, para as mesmas indicações solicitadas anteriormente (imunossupressão em transplantes cardíaco e hepático). Everolimo foi ainda incorporado para uso no transplante pulmonar (demanda da SCTIE), mas os dois pedidos de incorporação feitos pela indústria (para astrocitoma subependimário de células gigantes associado à esclerose tuberosa e para câncer de mama avançado) foram recusados.

Fingolimode é outro caso com reiteradas submissões (oito no total, oriundas do fabricante, de organização ligada à pesquisa clínica da condição e de pessoa física), a primeira ainda em 2012, sempre para esclerose múltipla (EM). Dois processos foram encerrados por inconformidade processual. O medicamento foi solicitado em se-

parado para tratamento de 1^a, 2^a e 3^a linhas da doença, sendo os dois primeiros recusados em julho/2013. Em maio/2014, após consulta pública (530 contribuições), o medicamento foi incorporado para a 3^a linha de tratamento, restrito a “pacientes com EM remitente-recorrente que apresentem falha ao uso de betainterferona e de glatirâmer, não aptos ao uso do natalizumabe, além de não possuírem contraindicações ao uso do fingolimode”¹¹. Tal incorporação foi condicionada à atualização do PCDT, com clara definição dos critérios de uso; à sua disponibilização em centros especializados, com infraestrutura adequada ao monitoramento dos riscos cardiovasculares, e à redução de preço a valores de custo anual do tratamento por paciente abaixo dos medicamentos já disponibilizados no SUS.

Esse e outros casos fazem suspeitar que múltiplas solicitações – geralmente propostos com populações de uso maiores, que vão se “restringindo” à medida que as recusas se sucedem, ou com reduções progressivas dos preços propostos, de modo a minimizar o impacto orçamentário – podem ser uma das estratégias utilizadas para tentar a incorporação de alguns medicamentos no SUS.

Por outro lado, foi significativo o volume de processos encerrados precocemente por não con-

formidade documental (30,1% das demandas de medicamentos). Não há registro publicamente disponível dos motivos subjacentes a estas recusas. Trabalho sobre as demandas submetidas à Conitec até julho/2015 aponta como principais motivos para o indeferimento dos pedidos a falta/inadequação dos estudos de avaliação econômica e de impacto orçamentário e da compilação das evidências de eficácia e segurança (totalizando 51,3% das recusas)¹². É referida redução progressiva das recusas (apenas 4% de janeiro a julho/2015), a partir da disponibilização de guias metodológicos dos estudos requisitados e de capacitações das associações de fabricantes de medicamento.

Todos os indeferimentos por não conformidade observados tiveram origem externa, em que pese a presença de alguns relatórios bem simplificados provindos de “demandas internas”, muitas vezes apresentando apenas meras descrições da tecnologia e estimativas bastante simples dos impactos orçamentários. Os dados disponíveis, contudo, não permitem avançar na investigação das possíveis razões para esse tratamento aparentemente diferenciado.

Das 485 submissões feitas no período estudado, 320 tiveram deliberação final até o fechamento da coleta de dados, sendo 201 pedidos relacionados a medicamentos. Destes, 46,2% receberam parecer favorável de incorporação, proporção significativamente mais reduzida que a de produtos e procedimentos, cujo percentual somado de recomendações de incorporação foi de 79%.

A oscilação verificada no número de recomendações submetidas a Plenário pode refletir variações no número de submissões, cuja distribuição anual não é conhecida pelos dados disponíveis. Na época da CITEC, não havia prazo estipulado para a avaliação e a recomendação, e todos os processos submetidos ainda sem avaliação no momento da regulamentação da Lei 12.401/2011 tiveram que ser reapresentados à Conitec¹³, contribuindo potencialmente para elevar as demandas nos seus primeiros anos de funcionamento. Estabelecimento de regras mais claras para as solicitações e decisões de incorporação pode também ter estimulado os pleitos dos demandantes.

Medicamentos inteiramente novos no SUS responderam por 44,1% das recomendações de incorporação, enquanto 51,5% representaram aprovações de novas indicações para medicamentos já existentes.

Entre estes últimos, cita-se o dolutegravir, incorporado em outubro/2015 para a 3ª linha de

tratamento para HIV/AIDS. A recomendação preliminar da Conitec foi pela não incorporação, justificada pela falta de evidências da segurança de longo prazo e em menores de 12 anos, maior experiência de uso em vida real com o raltegravir e escolha equivocada do tipo de avaliação econômica pelo demandante. Após a consulta pública (268 contribuições), com novas informações sobre a segurança do medicamento, e da apresentação de novos estudos de custo-minimização e de impacto orçamentário realizados com valores atualizados de compra do novo medicamento e de sua alternativa tecnológica, a recomendação foi mudada, por unanimidade, para incorporação¹⁴. Em setembro/2016, houve nova decisão de incorporação do medicamento, com mudança da indicação de seu uso para tratamento inicial (1ª linha), substituindo o efavirenz e associado ao “dois em um” (tenofovir + lamivudina). As razões apontadas para a ampliação de uso, em período inferior a um ano, incluíram maior eficácia (devido a menores taxas de resistência viral ao longo do tratamento) e menores eventos adversos, bem como redução significativa dos preços (de US\$ 5,10 para US\$ 1,53) a partir da aquisição centralizada em larga escala¹⁵.

Essa situação de mudança entre as recomendações inicial e final após a consulta pública não representou uma exceção, tendo ocorrido com 18,8% das recomendações preliminares de não incorporação dos medicamentos. Apresentação de novas evidências de segurança e eficácia; de novas avaliações econômicas e de impacto orçamentário, corrigindo falhas apontadas, e propostas de redução de preços foram os principais motivos identificados para estas alterações nas recomendações.

Recomendações favoráveis à incorporação foram significativamente mais elevadas para as demandas internas ao MS, aspecto já apontado pelas associações da indústria farmacêutica (Interfarma)¹³. Até que ponto interfere nas decisões o fato da Comissão responsável pela avaliação da incorporação de novos medicamentos pertencer à estrutura do próprio Ministério que financia o que é incluído, é aspecto que merece ser mais aprofundado em estudos ulteriores, dado que a literatura internacional discute que a estrutura organizacional ‘ideal’ para os órgãos encarregados da ATS, a nível nacional, seriam programas hierarquicamente independentes, mesmo que financiados por fundos públicos^{16,17}.

Cerca de um terço dos processos de medicamentos com deliberação em plenário ocorreu na forma simplificada e sem submissão à consulta

pública, todos oriundos do próprio MS. A maior parte dos processos simplificados aprovados no período referia-se a situações de ampliação de uso.

O Decreto nº 7.646, que regulamentou os processos de avaliação de solicitações de incorporação no SUS, estabelece que todas as recomendações emitidas pelo Plenário sejam submetidas à consulta pública⁵. Entretanto, o artigo 29 deste Decreto prevê a possibilidade de processo administrativo simplificado, em casos de relevante interesse público, sem detalhar, contudo, em que situações isso se aplica. De acordo com os relatórios da Conitec, estes processos tratam “de ampliação de uso ou exclusão de tecnologias, nova apresentação de medicamentos ou incorporação de medicamentos com tradicionalidade de uso”, com as demandas “envolvendo tecnologias de baixos custos e impacto orçamentário para o SUS ou estando relacionadas à elaboração ou revisão de PCDT”.

Seis medicamentos sem registro na Anvisa foram incorporados no período, todos decorrentes de demandas internas: biotina (deficiência de biotidina); doxiciclina injetável e cloranfenicol suspensão oral (febre maculosa); hidroxiureia comprimido de 100mg (doença falciforme); ciproionato de hidrocortisona (hiperplasia adrenal congênita), e cloridrato de hidroxibalamina (intoxicação por cianeto). Apenas duas das recomendações foram submetidas à consulta pública. As principais justificativas elencadas para a incorporação desses produtos foram necessidade clínica não preenchida, gravidade da condição clínica, ausência de alternativa terapêutica no SUS ou benefício clínico adicional em relação às opções disponíveis. Os relatórios mencionam ainda que esses medicamentos seriam objeto de processos de compra centralizados no exterior, a cargo do Ministério da Saúde^{18,19}.

O registro sanitário é ferramenta regulatória essencial na avaliação da segurança, eficácia e qualidade dos medicamentos, resultando em proteção da saúde pública²⁰. Mesmo levando em conta as justificativas dispostas, a incorporação de medicamentos sem registro contraria um critério claramente disposto no regimento legal para a avaliação da submissão de incorporação⁵. A legislação brasileira também impede a aquisição, dispensa e financiamento de medicamentos não licenciados em todos os níveis do sistema público de saúde^{21,22}, exceto nos casos previstos por lei^{23,24}.

Ressalta-se o elevado quantitativo de medicamentos direcionados ao tratamento da hepa-

tite C crônica (boceprevir, telaprevir, sofosbuvir, daclatasvir e simeprevir) e da infecção pelo HIV (darunavir, dolutegravir sodico, maraviroque e raltegravir) incorporados no período.

Telaprevir e boceprevir foram incorporados em julho/2012 para tratamento da infecção pelo genótipo 1, forma predominante no país²⁵, e excluídos em maio/2016, a partir da introdução dos novos antivirais em junho/2015. Como justificativas para a exclusão, o relatório da Conitec aponta que, embora aumentassem as chances de resposta virológica sustentada, exigiam tratamentos prolongados e grande número de comprimidos diários; incluíam obrigatoriamente o uso associado de interferon injetável e ribavirina, e causavam frequentemente eventos adversos sanguíneos significativos, obrigando a oferta de outros medicamentos para tratamento da neutropenia (filgastrina) e anemia (alfaepoetina)²⁶. Os novos antivirais teriam características mais favoráveis: segurança e eficácia “universais” (≥ 80% de negatificação viral para todos os genótipos e, inclusive, em indivíduos com cirrose avançada e coinfectados com HIV/HCV); maior facilidade de tratamento (uso oral, dois comprimidos/dia, menor necessidade de monitoramento de eficácia e segurança), favorecendo a administração e o seguimento do tratamento, de duração média de três meses. Ademais, foram referidos custos de aquisição dos tratamentos com associações dos novos medicamentos inferiores aos da terapia com telaprevir e boceprevir^{26,27}.

Todos os cinco medicamentos foram aprovados para incorporação pouco tempo depois do seu registro no país (nos últimos antivirais aprovados, entre 1 e 5 meses). Em que pese a abrangente busca por evidências descritas no relatório de recomendação, são medicamentos bem recentes, com pouco tempo no mercado e experiência de uso, sendo sabido que informações mais abrangentes de efetividade e do perfil completo de segurança são usualmente desconhecidas no momento do registro, devido ao pequeno tamanho amostral, curta duração e limitada generalização dos ensaios pré-aprovação²⁸. A eficácia dos novos antivirais relativa às opções disponíveis, baseou-se em comparações indiretas, dada a ausência de estudos *head-to-head*. São medicamentos de custo bastante elevados e os impactos orçamentários previstos para o SUS eram da ordem de R\$ 467 a R\$ 666 milhões/ano, considerando o tratamento de 15.000 indivíduos infectados por diferentes genótipos. A despeito da importância da hepatite C como problema de saúde no país, esses diversos aspectos são, certamente, objeto de

bastante preocupação, dado os potenciais impactos para a saúde e para o uso dos escassos recursos de saúde no país.

Benefício clínico adicional sobre as tecnologias já disponíveis, baixo impacto financeiro-orçamentário e necessidades clínicas não preenchidas foram as principais justificativas usadas para a incorporação de novos medicamentos no SUS. Estudos internacionais que examinaram processos relativos a reembolso de medicamentos têm chamado a atenção para a importância do valor terapêutico e do benefício adicionais como critérios relevantes para as decisões tomadas²⁹. Por outro lado, a participação das estimativas de impacto orçamentário pequeno foi possivelmente amplificada pelo expressivo volume de recomendações de incorporações conduzidas como processos simplificados, os quais são aplicados para demandas que envolvem, dentre outros critérios, a previsão de baixos custos e impacto orçamentário para o SUS.

Estudos do processo e fatores que influenciam as decisões dos corpos governamentais responsáveis pela incorporação das tecnologias nos sistemas de saúde apontam para múltiplos e variados critérios nos diversos países^{30,31}. Mesmo em relação a um tipo de tecnologia³² ou em um único país e agência, estes elementos podem apresentar diferenças³³. Green e Hutton compararam os diferentes programas existentes dentro do NICE relacionados à ATS, mostrando que eficácia/efetividade clínica e custo-efetividade são critérios uniformemente usados pelos programas para a tomada de decisão, mas há graus de exigência diferentes relacionados à qualidade da evidência; métodos de avaliação (presença de caso de referência, tipo de avaliação econômica, limitar de custo-efetividade, etc.); requerimentos de infraestrutura e do tipo de benefícios para pacientes e para o NHS em relação às tecnologias disponíveis³³.

Estudo nacional avaliando experiências de ATS de 16 países mapeou 21 critérios relacionados ao impacto da doença, à tecnologia, às questões econômicas, à qualidade de evidência e às questões de equidade, éticas e sociais e organizacionais. Exame de 12 relatórios elaborados pela Conitec mostrou que, da mesma forma que nos países avaliados, informações sobre efetividade, segurança e custo-efetividade foram consideradas relevantes no processo de incorporação de tecnologias pela Comissão³⁴.

Cabe mencionar, contudo, que os relatórios da Conitec foram selecionados por amostra de conveniência. Ademais, muitos dos relatórios examinados no presente estudo se limitam, por vezes, a meras descrições da tecnologia e a estimativas bastante simples dos impactos orçamentários, reforçando a importância de um aprimoramento ainda necessário nos critérios e na transparência dos processos utilizados pela Conitec.

Algumas limitações do trabalho merecem ser comentadas. Não há informações nas páginas da Conitec sobre as datas de submissão, impossibilitando examinar o cumprimento de alguns dos prazos legais estabelecidos pela legislação, como o prazo máximo de 270 dias entre submissão e avaliação. Embora todos os relatórios da Conitec estejam publicamente disponíveis, não existe acesso aos documentos originais submetidos, apenas ao presente nos relatos. O formato, tamanho e conteúdo dos relatórios são bastante heterogêneos e alguns são muito simplificados. A exigência legal de estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia proposta com aquelas disponibilizadas no SUS não se encontra presente em todos os relatórios, sobretudo nos casos de processos simplificados. Por fim, nem sempre fica claro, principalmente nas demandas de origem interna, o que são informações trazidas pelos demandantes e o que são evidências levantadas pelos técnicos.

A criação da Conitec constitui certamente um amadurecimento da institucionalização da ATS no sistema de saúde brasileiro. Sua estruturação representa, hoje, um aspecto central no complexo processo de tomada de decisão que rege o financiamento e o acesso a produtos farmacêuticos no SUS. Os resultados do estudo sinalizam para incrementos da racionalidade e da presença de evidências clínicas e econômicas embasando as decisões relativas a medicamentos ao longo do período. Porém, também apontam para a necessidade de um contínuo investimento no rigor científico, na transparência e na independência das decisões. Isso se faz ainda mais relevante no contexto de subfinanciamento crônico do sistema público de saúde, com tendência à agudização nesse momento de grave crise econômica, e de um processo de implementação do SUS que possa garantir o acesso universal a todos os cidadãos, ainda em andamento.

Colaboradores

RM Silva e R Caetano participaram de todas as etapas, incluindo a concepção e delineamento, redação, montagem e revisão final do artigo. AN Biz, IAG Oliveira, P Santana e EM Pedro trabalharam na montagem e extração do banco de dados e na revisão final do artigo.

Referências

1. Biehl J, Petryna A, Gertner A, Amon JJ, Picon PD. Judicialisation of the right to health in Brazil. *Lancet* 2009; 373(9682):2182-2184.
2. Figueiredo TA, Pepe VLE, Osorio-de-Castro CGS. Um enfoque sanitário sobre a demanda judicial de medicamentos. *Physis* 2010; 20(1):101-118.
3. Guimarães R. Technological incorporation in the Unified Health System (SUS): the problem and ensuing challenges. *Cien Saude Colet* 2014; 19(12):4899-4908.
4. Brasil. Lei nº 12.401, de 28 de abril de 2011. Altera a Lei no 8.080, de 19.09.1990, para dispor sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologia em saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde. *Diário Oficial da União* 2011; 24 abr.
5. Brasil. Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011. Dispõe sobre a Comissão Nacional de Incorporação de tecnologias no Sistema Único de Saúde e sobre o processo administrativo para incorporação, exclusão e alteração de tecnologias em saúde pelo Sistema Único de Saúde, e dá outras providências. *Diário Oficial da União* 2011; 22 dez.
6. International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA). The International Network of Agencies for Health Technology Assessment. The Influence of Health Technology Assessment. A conceptual paper. 2014. [acessado 2016 set 22]. Disponível em: http://www.inahta.org/wp-content/uploads/2014/03/INAHTA_Conceptual-Paper_Influence-of-HTA1.pdf
7. Brasil. Ministério da Saúde (MS). *Balanco Conitec: 2012-2014*. Brasília: MS; 2014.
8. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. *Anatomical-Therapeutic-Chemical classification index*. Oslo: Norwegian Institute of Public Health; 2016. [acessado 2016 set 15] Disponível em: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/
9. Brasil. Ministério da Saúde (MS). Departamento de Informática do SUS. 2016. [acessado 2016 set 15]. Disponível em: <http://www.datasus.gov.br/cid10/V2008/cid10.htm>
10. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). *Conta-satélite de saúde: Brasil, 2010-2013*. Rio de Janeiro: IBGE; 2015.
11. Brasil. Ministério da Saúde (MS). Relatório Conitec nº 113: Fingolimode para o tratamento da esclerose múltipla. 2014. [acessado 2016 out 15]. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Incorporados/FingolimodeEM_FINAL.pdf
12. Rabelo RB, Petramale CA, Silveira LC, Santos VCC, Gonçalves HC. A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS: um balanço de seus primeiros anos de atuação. *Revista Eletrônica Gestão & Saúde* 2015; 6(Supl. 4):3225-3240.
13. Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa. *Incorporação de Tecnologia no Sistema Único de Saúde (SUS)*. São Paulo: Interfarma; 2015.
14. Brasil. Ministério da Saúde (MS). Relatório Conitec nº 182: Dolutegravir sódico para 3ª linha de tratamento da infecção pelo HIV. 2015. [acessado 2016 out 15]. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2015/Relatorio_Dolutegravir_2015.pdf

15. Brasil. Ministério da Saúde (MS). Relatório Conitec nº 227: Ampliação de uso dos medicamentos antirretrovirais dolutegravir (DTG) e darunavir (DRV), já disponibilizados pelo Ministério da Saúde para o tratamento da infecção pelo HIV. 2016. [acessado 2016 out 15]. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2016/Relatorio-DolutegravirDarunavir-final-Republicacao.pdf>.
16. Banta D, Jonsson E. Commentary. *Int J Technol Assess Health Care* 2006; 22:280-282.
17. Stephens JM, Handke B, Doshi JA. International survey of methods used in health technology assessment (HTA): does practice meet the principles proposed for good research? *Comp Eff Res* 2012; 2:29-44.
18. Brasil. Ministério da Saúde (MS). Relatório Conitec nº 57: Hidroxiureia para crianças com doença falciforme. 2013. [acessado 2016 out 15]. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Incorporados/Hidroxiureia-final.pdf>
19. Brasil. Ministério da Saúde (MS). Relatório Conitec nº 96: Doxiciclina injetável e o Cloranfenicol suspensão para terapêutica da febre maculosa brasileira e outras riquetsioses. 2014. [acessado 2016 out 15]. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Incorporados/Doxiciclina-e-Cloranfenicol-FINAL.pdf>
20. Gava CM, Bermudez JA, Pepe VLE, Reis ALA. Novos medicamentos registrados no Brasil: podem ser considerados como avanço terapêutico? *Cien Saude Colet* 2010; 15(Supl. 3):3403-3413.
21. Luiza VL, Silva RM, Moraes EL, Mattos LV. Compras públicas de medicamentos no Brasil: uma análise a partir do marco regulatório. In: Hasenclever L, Oliveira MA, Paranhos J, Chaves G, organizadores. *Desafios de Operação e Desenvolvimento do Complexo Industrial da Saúde*. Rio de Janeiro: E-papers; 2016. p. 127-66.
22. Brasil. Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976. Dispõe sobre a Vigilância Sanitária a que ficam sujeitos os Medicamentos, as Drogas, os Insumos Farmacêuticos e Correlatos, Cosméticos, Saneantes e Outros Produtos, e dá outras Providências. *Diário Oficial da União* 1976; 24 set.
23. Brasil. Lei Federal nº 8.666, de 21 de junho de 1993. Regulamenta o art. 37, inciso XXI, da Constituição Federal, institui normas para licitações e contratos da Administração Pública e dá outras providências. *Diário Oficial da União* 1993; 22 jun.
24. Brasil. Decreto nº 8.077, de 14 de agosto de 2013. Regulamenta as condições para o funcionamento de empresas sujeitas ao licenciamento sanitário, e o registro, controle e monitoramento, no âmbito da vigilância sanitária, dos produtos de que trata a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, e dá outras providências. *Diário Oficial da União* 2013; 15 ago.
25. Brasil. Ministério da Saúde (MS). Relatório Conitec nº 1: Inibidores de protease, telaprevir e boceprevir, para tratamento da hepatite crônica C. 2012. [acessado 2016 out 15]. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2012/Boceprevir_Telaprevir_final.pdf
26. Brasil. Ministério da Saúde (MS). Relatório Conitec nº 222: Telaprevir, boceprevir, filgrastim e alfaipoetina para o tratamento da hepatite C. 2015. [acessado 2016 out 15]. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2016/Relatorio_Telaprevir-Boceprevir-Filgrastim-Alfaipoetina_Hepatite_Recomendacao.pdf
27. Brasil. Ministério da Saúde (MS). Relatório Conitec nº 164: Sofosbuvir, daclatasvir e simeprevir para o tratamento da hepatite viral C crônica. 2015. [acessado 2016 out 15]. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2015/Antivirais_HepatiteC_final.pdf
28. Ahmad SR. Adverse drug event monitoring at the Food and Drug Administration. *J Gen Intern Med* 2003; 18(1):57-60.
29. Franken M, le Polain M, Cleemput I, Koopmanschap M. Similarities and differences between five European drug reimbursement systems. *Int J Technol Assess Health Care* 2012; 28(4):349-357.
30. Schwarzer R, Siebert U. Methods, procedures, and contextual characteristics of health technology assessment and health policy decision making: comparison of health technology assessment agencies in Germany, United Kingdom, France, and Sweden. *Int J Technol Assess Health Care* 2009; 25(3):305-314.
31. Spinner DS, Birt J, Walter JW, Bowman L, Mausekopf J, Drummond MF, Copley-Merriman C. Do different clinical evidence bases lead to discordant health-technology assessment decisions? An in-depth case series across three jurisdictions. *Clinicoecon Outcomes Res* 2013; 5:69-85.
32. Clement FM, Harris A, Li JJ, Yong K, Lee KM, Manns BJ. Using effectiveness and cost-effectiveness to make drug coverage decisions: a comparison of Britain, Australia, and Canada. *JAMA* 2009; 302(13):1437-43.
33. Green W, Hutton J. Health technology assessments in England: an analysis of the NICE Medical Technologies Evaluation Programme. *Eur J Health Econ* 2014; 15(5):449-452.
34. Pereira VC, Salomon FCR, Souza AB. Critérios para decisões sobre incorporação de tecnologias em saúde no Brasil e no mundo. *Revista Eletrônica Gestão & Saúde* 2015; 6(Supl. 4):3066-3093.

Artigo apresentado em 26/10/2016
 Aprovado em 24/03/2017
 Versão final apresentada em 26/03/2017

