



Comunicação breve

Registro de medicamentos com indicação agnóstica já é realidade no Brasil: o que significa para a judicialização?

Brief communication

Drug approval with agnostic indication is already a reality in Brazil: what does it mean for judicialization?

Comunicación breve

El registro de medicamentos con indicación agnóstica ya es una realidad en Brasil: ¿qué significa para la judicialización?

Ellen Alves de Paula¹

Rafael Augusto Mantovani Silva²

Paula Sue Facundo de Siqueira³

Daniela Oliveira de Melo⁴

Resumo

Objetivo: descrever os aspectos regulatórios do larotrectinibe, o primeiro medicamento aprovado com indicação de tumor-agnóstico no Brasil, e seus prováveis impactos na judicialização no país. **Métodos:** trata-se de um estudo exploratório descritivo. **Resultados e discussão:** o larotrectinibe foi aprovado no Brasil cerca de 225 dias após a aprovação pelo FDA. Sua aprovação traz novos elementos para a discussão da judicialização em saúde, pois poucos são os pacientes que se beneficiarão dessa terapia. É sabido que a prevalência de fusão do gene do receptor da NTRK (mutação alvo do larotrectinibe) é 0,31% dos tumores de adultos e 0,34% dos tumores de pacientes pediátricos. Além disso, é necessário a realização de exames farmacogenéticos para confirmação dessa mutação. **Conclusão:** com o registro de medicamentos com indicação tumor-agnóstica tornando-se uma realidade no Brasil, a necessidade por apresentação e interpretação de testes farmacogenéticos é crescente. Entretanto, essa não é uma realidade no Sistema Único de Saúde e, por isso, esses medicamentos tendem a beneficiar apenas aqueles que tenham acesso a testes farmacogenéticos e apresentem a mutação específica para o tratamento, promovendo, assim, demandas judiciais e restringindo o acesso à grande maioria da população.

Palavras-chave: Judicialização da saúde. Assistência farmacêutica. Acesso a medicamentos essenciais e tecnologias em saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

¹ Especialista em ATS; farmacêutica; colaboradora do Núcleo de Avaliação de Tecnologia em saúde (NATS) da Unifesp, Diadema, São Paulo, Brasil. E-mail: 13ellen@gmail.com

² Farmacêutico; colaborador do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS) da Unifesp, Diadema, São Paulo, Brasil. E-mail: rafaa.mantovani@gmail.com

³ Enfermeira; coordenadora do Grupo de Coordenação das Demandas Estratégicas (GCODES) do SUS, São Paulo, SP, Brasil. E-mail: psue@saude.sp.gov.br

⁴ Doutora, Docente Adjunta do Instituto de Ciências Ambientais, Químicas e Farmacêuticas; coordenadora do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS) da Unifesp, Diadema, São Paulo, Brasil. E-mail: melo.daniela@unifesp.br



Abstract

Objective: to describe the regulatory aspects of larotrectinib, the first approved drug with indication for tumor-agnosis in Brazil, and its likely impacts on judicialization in the country.

Methods: this is a descriptive exploratory study. **Results and discussion:** larotrectinib was approved in Brazil about 225 days after FDA approval. Its approval brings new elements to the discussion of judicialization in health, since few patients will benefit from this therapy. The prevalence of fusion of the NTRK receptor (larotrectinib target mutation) gene is known to be 0.31% of adult tumors and 0.34% of pediatric patient tumors. In addition, pharmacogenetic tests are required to confirm this mutation. **Conclusion:** with the registration of drugs with tumor-agnostic indication becoming a reality in Brazil, the need for presentation and interpretation of pharmacogenetic tests is increasing. However, this is not a reality in the Unified Health System and, therefore, these drugs tend to benefit only those who have access to pharmacogenetic tests, have the specific mutation for treatment, thus promoting legal demands and thus restricting their access to large majority of the population.

Keywords: Health's Judicialization. Pharmaceutical Services. Access to Essential Medicines and Health Technologies. Brazilian Health Surveillance Agency.

Resumen

Objetivo: describir los aspectos regulatorios de larotrectinib, el primer fármaco aprobado con indicación de diagnóstico de tumor en Brasil, y sus probables impactos en la judicialización en el país. **Métodos:** este es un estudio exploratorio descriptivo. **Resultados y discusión:** larotrectinib fue aprobado en Brasil unos 225 días después de la aprobación de lo FDA. Su aprobación aporta nuevos elementos a la discusión de la judicialización en salud, ya que pocos pacientes se beneficiarán de esta terapia. Se sabe que la prevalencia de fusión del gen del receptor NTRK (mutación objetivo de larotrectinib) es del 0,31% de los tumores adultos y del 0,34% de los tumores de pacientes pediátricos. Además, se requieren pruebas farmacogenéticas para confirmar esta mutación. **Conclusión:** con el registro de medicamentos con indicación agnóstica tumoral que se hace realidad en Brasil, la necesidad de presentación e interpretación de pruebas farmacogenéticas está aumentando. Sin embargo, esto no es una realidad en el Sistema Único de Salud y, por lo tanto, estos medicamentos tienden a beneficiar solo a aquellos que tienen acceso a pruebas farmacogenéticas, tienen la mutación específica para el tratamiento, promoviendo así demandas legales y restringiendo así su acceso a Gran mayoría de la población.

Palabras-llave: Judicialización de la salud. Servicios farmacéuticos. Acceso a medicamentos esenciales y tecnologías sanitarias. Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria.

Em julho de 2019, o Brasil aprovou o primeiro registro sanitário de um medicamento com indicação tumor-agnóstica, o Vitrakvi® (larotrectinibe). Fomos o segundo país do mundo a registrá-lo, cerca de 225 dias após a aprovação do medicamento nos Estados Unidos (1). A palavra agnóstica vem do grego antigo e significa, literalmente, *sem (a) conhecimento (gnōsis)* (2). Essa não foi a primeira aprovação para indicação tumor-agnóstica no mundo: os Estados Unidos já haviam aprovado um outro medicamento com esse tipo de indicação, o Keytruda® (pembrolizumabe) (3) - medicamento também registrado no Brasil para as



indicações melanoma, câncer de pulmão de não-pequenas células, câncer de pulmão de pequenas células, carcinoma urotelial, câncer gástrico e linfoma de Hodgkin clássico.

Esse tipo de registro é baseado em um novo modelo de ensaio clínico, conhecido como *basket trials*, uma vez que as mutações para as quais esses medicamentos são direcionados são pouco frequentes na maioria dos tipos de câncer (4,5). Nos ensaios clínicos tradicionais, preconiza-se que o estudo tenha pelo menos dois *braços*. Em um deles, os pacientes usam o medicamento novo a ser testado e no outro, preferencialmente, o tratamento padrão. Nos *basket trials*, pode haver vários desenhos de estudo, incluindo diferente número de braços, como, por exemplo, a) um medicamento avaliado para vários tipos de tumor desde que apresentem o mesmo alvo; b) um medicamento avaliado em vários braços, com cada um representando um tipo de tumor, alguns dos quais podem ter diferentes alvos moleculares; e c) múltiplos braços, cada um representando um medicamento, avaliados para o mesmo tipo de tumor (5-8). A partir dos achados desse tipo de ensaio clínico, a indicação aprovada para esse medicamento oncológico não é mais para um tipo de câncer, mas sim para qualquer um dos tipos e subtipos de câncer avaliados no estudo ainda que o número de pacientes avaliados seja muito pequeno (4,5,9). Torna-se possível que o tratamento de tumores seja definido por perfis moleculares idênticos ou relacionados, independente (do conhecimento) de seu sítio anatômico de origem ou de sua histologia (2,4,5).

O larotrectinibe foi aprovado para crianças e adultos, com neoplasias malignas que possuam a fusão do gene do receptor da tropomiosina quinase (NTRK), com base nos estudos *Loxo-TRK-1400*, *Scout* e *Navigate* (1). A eficácia do medicamento foi avaliada nos primeiros 55 pacientes incluídos, abrangendo 12 tipos diferentes de tumores, sendo eles metastáticos ou não passíveis de ressecção cirúrgica sem grande morbidade, sem alternativas satisfatórias de tratamento ou que já houvessem progredido a tratamento anterior. Os bons resultados para eficácia – taxa de resposta de 75%, com 22% de respostas completas e 53% de respostas parciais – e de segurança – com a maioria dos eventos adversos sendo de menor gravidade e não havendo necessidade de descontinuação da droga por toxicidade até a publicação dos achados – garantiram a aprovação acelerada (*fast track*) do medicamento (1,10). Já a aprovação do registro do pembrolizumabe foi baseada em cinco estudos que abrangeram 149 pacientes e 15 diferentes subtipos tumorais, nos



quais a taxa de resposta foi de 39,6%; para os pacientes que responderam a terapia, 78% apresentaram resposta duradoura (duração de resposta de 6 meses ou mais) (3).

Uma das maiores preocupações em relação aos *basket trials* é que possam levar a maior risco de resultados falso positivos, ou seja, aumentar o risco de que um medicamento não eficaz seja assim considerado (6–8). Esse não é um risco que possa ser ignorado, uma vez que esses novos medicamentos têm sido lançados no mercado com preços cada vez maiores e por meio de aprovação acelerada, ou seja, uma aprovação condicional diante de bons resultados de eficácia e segurança em estudos clínicos preliminares, com dados a serem confirmados pós registro (11).

Um estudo recente demonstrou que 43% dos novos medicamentos oncológicos aprovados pela agência regulatória dos Estados Unidos (*Food and Drug Administration - FDA*) nos últimos anos receberam designação de terapia inovadora, o que garantiu aprovação de registro com aprovação acelerada, ainda que sua eficácia fosse comparável a medicamentos não classificados dessa forma (12). Vários estudos recentemente publicados têm analisado os estudos que deram origem à aprovação acelerada e também os estudos confirmatórios (pós-registro). Os autores reportam que tantos os estudos que deram suporte ao registro quanto os estudos confirmatórios apresentavam desenho metodológico semelhantes, incluindo a falta de cegamento dos participantes e de grupo controle, bem como o emprego de desfechos substitutos (12–16), com poucos medicamentos comprovando de fato seu benefício em desfechos como sobrevida global (16). Ainda assim, uma vez o registro aprovado pela via acelerada, raramente é revogado (17).

Aumentar a velocidade do desenvolvimento de novos medicamentos que apresentem efeitos de grande magnitude para uma pequena população de pacientes é justamente uma das expectativas com o emprego dos *basket trials* (7,17–20), o que caracteriza a oncologia de precisão. A medicina de precisão se refere a tratamentos *sob medida* para as características dos pacientes, estratificando-os em subpopulações que se diferem na suscetibilidade a uma doença em particular, no perfil genético ou de expressão de proteínas, por exemplo (21,22). É sabido que, apesar da relevância das mutações genéticas na oncologia, cerca de 85% das mutações estão presentes em menos de 5% do tipo tumoral em que são encontradas (23–26). No caso da mutação alvo do Vitrakvi® (larotrectinibe), a análise de 13.467 amostras de tumores observou a prevalência de fusão do gene do



receptor da NTRK em 0,31% dos tumores de adultos e 0,34% dos tumores de pacientes pediátricos, demonstrando que se trata de mutação pouco comum, sendo mais frequente em tumores raros como melanoma pediátrico (11,1% das amostras), glioma pediátrico (3,97%), e câncer da tireoide em adultos (2,34%) (27).

Dessa forma, temos cada vez mais medicamentos no mercado que beneficiam uma pequena parcela dos pacientes oncológicos sendo mais um dos motivos para justificar os altos preços desses medicamentos. Alguns autores têm defendido o termo *toxicidade financeira* para designar as adversidades financeiras dos pacientes e sistemas de saúde devido aos altos custos associados ao tratamento do câncer (28,29).

Em 2018, A Organização Mundial de Saúde (OMS) publicou um relatório técnico especificamente sobre o preço dos medicamentos oncológicos, destacando os principais desafios e as ações mais urgentes para promover acesso e melhor regulação do mercado (30). O Vitrakvi® (larotrectinibe) não tem ainda o preço regulamentado pela Câmara de Regulação de Mercado de Medicamentos (CMED), e nos Estados Unidos o tratamento anual de um adulto custa em torno de 393 mil dólares.

Nos Estados Unidos, a empresa detentora do registro do medicamento, estabeleceu dois programas para promover o acesso ao medicamento: um programa de compromisso por meio do qual reembolsará o custo do medicamento caso pacientes elegíveis não apresentem benefício clínico dentro de 90 dias do início do tratamento; e um programa de assistência ao paciente denominado TRAK Assist®, para oferecer suporte abrangente a reembolso e serviços de assistência ao paciente (31). Os pacientes elegíveis foram caracterizados como aqueles que testaram positivo para uma fusão do gene NTRK (31). Não há previsão para tal suporte no Brasil.

No Brasil, em 22 de maio de 2019, com o julgamento do RE nº 657.718/MG, o Supremo Tribunal Federal (STF) decidiu que o Estado não pode ser obrigado a fornecer medicamento experimental ou sem registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) (32), problema amplamente relatado em estudos prévios sobre judicialização quando a proporção de ações envolvendo medicamentos desse tipo variou de 0 a 14% de acordo com achados de revisões (33,34). Porém, ainda em relação ao registro sanitário de medicamentos, permanecem desafios com a judicialização de medicamentos para indicações diferentes daquelas aprovadas no registro sanitário (uso *off-label*) (33,35,36) e



novos desafios como tecnologias com registro sanitário baseado em alterações farmacogenômicas – com base em evidências com grande incerteza, principalmente devido ao tipo de estudo por meio do qual foram geradas –, como é o caso do larotrectinibe.

O registro de medicamentos com indicação tumor-agnóstica trará novos elementos à já complexa discussão da judicialização em saúde, como a necessidade de apresentação e interpretação de testes farmacogenéticos por profissionais de saúde e do reconhecimento dessas especificidades e sua precisa indicação pelos magistrados. Embora ainda não haja evidência sobre a relação dos profissionais do direito e a farmacogenômica, a discussão das barreiras à integração dos testes farmacogenéticos à prática clínica tem sido amplamente discutidas na área médica – incluindo desde aspectos sociais e éticos até de tecnologia da informação ou mesmo dificuldades de reembolso/pagamento desses testes (37–41). Uma das principais barreiras apontadas tem sido a falta de conhecimento entre os profissionais, sobretudo porque ainda haveria lacunas na formação dos profissionais de saúde (42–44). Especificamente no caso do gene de fusão NTRK, os testes farmacogenéticos para determinar sua presença dependem da qualidade do material coletado para análise (o que depende para cada tipo de tumor), além da acessibilidade aos diferentes testes imunohistoquímicos, com diferentes níveis de sensibilidade e especificidade, o que pode influenciar na proporção de falso-positivo e falso-negativo. (45)

Se, por um lado, tem-se a expectativa de alta taxa de resposta para aqueles poucos pacientes que apresentam a mutação, considerando que os resultados preliminares que levaram ao registro sanitário sejam comprovados com o uso amplo da terapia. Por outro, a especificidade do público alvo do medicamento faz com que pacientes com uma doença prevalente como o câncer adquiram perfil de portadores de doença rara, inclusive com as mesmas limitações para incorporação de medicamentos no Sistema Único de Saúde (SUS) como escassez de evidência científica sobre efetividade e segurança e o alto custo do tratamento. Cabe ressaltar que a oncologia de precisão (com base em testes farmacogenéticos) ainda não é uma realidade no SUS, tendo sido pauta de recente audiência no Senado Federal (46). Portanto, o mais provável é que apenas aqueles que tenham acesso a testes farmacogenéticos, apresentem a mutação e promovam demanda judicial para obter o medicamento obtenham acesso a essa terapia, o que pode ser mais um fator de promoção de iniquidade no cuidado a saúde.



Referências

1. Sidaway P. Larotrectinib effective against TRK-fusion-positive cancers. *Nat Rev Clin Oncol* [Internet]. 2018 May 13;15(5):264–264. Disponível em: <http://www.nature.com/articles/nrclinonc.2018.40>.
2. Offin M, Liu D, Drilon A. Tumor-Agnostic Drug Development. *Am Soc Clin Oncol Educ B* [Internet]. 2018 May 23;(38):184–7. Disponível em: https://doi.org/10.1200/EDBK_200831.
3. U.S. Food and Drug Administration. FDA grants accelerated approval to pembrolizumab for first tissue/site agnostic indication. [Internet]. 2018 [Acesso em 02 agosto 2019]. Disponível em: www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm560040.htm.
4. Lacombe D, Burock S, Bogaerts J, Schoeffski P, Golfopoulos V, Stupp R. The dream and reality of histology agnostic cancer clinical trials. *Mol Oncol*[Internet].2014 Sep;8(6):1057–63 Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25349876>.
5. Cunanan KM, Gonen M, Shen R, Hyman DM, Riely GJ, Begg CB, et al. Basket Trials in Oncology: A Trade-Off Between Complexity and Efficiency. *J Clin Oncol* [Internet]. 2017;35(3):271–3 Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27893325>.
6. Chen C, Li X (Nicole), Yuan S, Antonijevic Z, Kalamegham R, Beckman RA. Statistical Design and Considerations of a Phase 3 Basket Trial for Simultaneous Investigation of Multiple Tumor Types in One Study. *Stat Biopharm Res* [Internet]. 2016 Jul;8(3):248–57 Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/19466315.2016.1193044>.
7. Burd A, Schilsky RL, Byrd JC, Levine RL, Papadimitrakopoulou VA, Herbst RS, et al. Challenges and approaches to implementing master/basket trials in oncology. *Blood Adv* [Internet]. 2019 Jul 23;3(14):2237–43. Disponível em: <http://www.bloodadvances.org/lookup/doi/10.1182/bloodadvances.2019031229>
8. Cunanan KM, Iasonos A, Shen R, Hyman DM, Riely GJ, Gonen M, et al. Specifying the True- and False-Positive Rates in Basket Trials. *JCO Precis Oncol* [Internet]. 2017 Nov 1;(1):1–5. Disponível em: <https://doi.org/10.1200/PO.17.00181>
9. Chen AP, Eljanne M, Harris L, Malik S, Seibel NL. National Cancer Institute Basket/Umbrella Clinical Trials: MATCH, LungMAP, and Beyond. *Cancer J* [Internet]. 25(4):272–81 Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31335391>
10. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, DuBois SG, Lassen UN, Demetri GD, et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *N Engl J Med* [Internet]. 2018;378(8):731–9. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29466156>
11. U.S. Food and Drug Administration. Fast Track [Internet]. [Acesso em 29 Jul 2019]. Disponível em: <https://www.fda.gov/patients/fast-track-breakthrough-therapy-accelerated-approval-priority-review/fast-track>.



12. Hwang TJ, Franklin JM, Chen CT, Lauffenburger JC, Gyawali B, Kesselheim AS, et al. Efficacy, Safety, and Regulatory Approval of Food and Drug Administration-Designated Breakthrough and Nonbreakthrough Cancer Medicines. *J Clin Oncol* [Internet]. 2018;36(18):1805–12. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29688832>.
13. Naci H, Smalley KR, Kesselheim AS. Characteristics of Preapproval and Postapproval Studies for Drugs Granted Accelerated Approval by the US Food and Drug Administration. *JAMA* [Internet]. 2017 Aug;318(7):626–36. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28810023>.
14. Wallach JD, Egilman AC, Dhruva SS, McCarthy ME, Miller JE, Woloshin S, et al. Postmarket studies required by the US Food and Drug Administration for new drugs and biologics approved between 2009 and 2012: cross sectional analysis. *BMJ* [Internet]. 2018;361:k2031. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29794072>
15. Chen EY, Raghunathan V, Prasad V. An Overview of Cancer Drugs Approved by the US Food and Drug Administration Based on the Surrogate End Point of Response Rate. *JAMA Intern Med* [Internet]. 2019 May 28; Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31135822>
16. Gyawali B, Hey SP, Kesselheim AS. Assessment of the Clinical Benefit of Cancer Drugs Receiving Accelerated Approval. *JAMA Intern Med* [Internet]. 2019 Jul;179(7):906. Disponível em: <http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamainternmed.2019.0462>
17. Woodcock J, LaVange LM. Master Protocols to Study Multiple Therapies, Multiple Diseases, or Both. *N Engl J Med* [Internet]. 2017;377(1):62–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28679092>
18. Saville BR, Berry SM. Efficiencies of platform clinical trials: A vision of the future. *Clin Trials* [internet]. 2016;13(3):358–66. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26908536>
19. Berry DA. The Brave New World of clinical cancer research: Adaptive biomarker-driven trials integrating clinical practice with clinical research. *Mol Oncol* [Internet]. 2015 May;9(5):951–9. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25888066>
20. Catenacci DVT. Next-generation clinical trials: Novel strategies to address the challenge of tumor molecular heterogeneity. *Mol Oncol* [Internet]. 2015 May;9(5):967–96. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25557400>.
21. Yan L, Zhang W. Precision medicine becomes reality-tumor type-agnostic therapy. *Cancer Commun (London, England)* [Internet]. 2018;38(1):6. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29764494>



22. Le Tourneau C, Kamal M, Bièche I. Precision medicine in oncology: what is it exactly and where are we? *Per Med* [Internet]. 2018 Sep;15(5):351–3. Disponível em: <https://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/pme-2018-0036>
23. Chang MT, Bhattarai TS, Schram AM, Bielski CM, Donoghue MTA, Jonsson P, et al. Accelerating Discovery of Functional Mutant Alleles in Cancer. *Cancer Discov* [Internet]. 2018 Feb;8(2):174–83. Disponível em: <http://cancerdiscovery.aacrjournals.org/lookup/doi/10.1158/2159-8290.CD-17-0321>
24. Buljan M, Blattmann P, Aebersold R, Boutros M. Systematic characterization of pan-cancer mutation clusters. *Mol Syst Biol* [Internet]. 2018 Mar;14(3):e7974. Disponível em: <http://msb.embopress.org/lookup/doi/10.15252/msb.20177974>
25. Bartels S, Schipper E, Hasemeier B, Kreipe H, Lehmann U. Hotspot mutations in cancer genes may be missed in routine diagnostics due to neighbouring sequence variants. *Exp Mol Pathol* [Internet]. 2018 Aug;105(1):37–40. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0014480018301734>
26. Chang MT, Asthana S, Gao SP, Lee BH, Chapman JS, Kandoth C, et al. Identifying recurrent mutations in cancer reveals widespread lineage diversity and mutational specificity. *Nat Biotechnol* [Internet]. 2016 Feb;34(2):155–63. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26619011>
27. Okamura R, Boichard A, Kato S, Sicklick JK, Bazhenova L, Kurzrock R. Analysis of NTRK Alterations in Pan-Cancer Adult and Pediatric Malignancies: Implications for NTRK-Targeted Therapeutics. *JCO Precis Oncol* [Internet]. 2018 Nov;2(1):1–20. Disponível em: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/PO.18.00183>
28. Knight TG, Deal AM, Dusetzina SB, Muss HB, Choi SK, Bensen JT, et al. Financial Toxicity in Adults With Cancer: Adverse Outcomes and Noncompliance. *J Oncol Pract* [Internet]. 2018 Oct;JOP1800120. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30355027>
29. Tran G, Zafar SY. Financial toxicity and implications for cancer care in the era of molecular and immune therapies. *Ann Transl Med* [Internet]. 2018 May;6(9):166–166. Disponível em: <http://atm.amegroups.com/article/view/19114/19491>
30. World Health Organization. Pricing of cancer medicines and its impacts [Internet]. 2018. [Acesso em 29 Jul 2019]. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/277190/9789241515115-eng.pdf>
31. Bayer. TRAK Assist™[Internet]. [Acesso em 29 Jul 2019]. Disponível em: <https://www.hcp.vitrakvi-us.com/access>
32. Supremo tribunal de justiça. RECURSO EXTRAORDINÁRIO 657.718/MG. 2019.
33. Catanheide ID, Lisboa ES, Souza LE PF de. Características da judicialização do acesso a medicamentos no Brasil: uma revisão sistemática. *Physis Rev Saúde Coletiva* [Internet].



- 2016 Oct;26(4):1335–56. Available from:
http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-73312016000401335&lng=pt&tlng=pt
34. Gomes VS, Amador TA. Studies published in indexed journals on lawsuits for medicines in Brazil: a systematic review. *Cad Saude Publica* [Internet]. 2015 Mar;31(3):451–62. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2015000300451&lng=en&tlng=en
35. Leite I, Bastos P. Judicialização da saúde: aspectos legais e impactos orçamentários. *Argum* [internet]. 2018;10:102–17. Disponível em: <http://periodicos.ufes.br/argumentum/article/view/18659>
36. Lopes LC, Barberato-Filho S, Costa AC, Osorio-de-Castro CGS. Uso racional de medicamentos antineoplásicos e ações judiciais no Estado de São Paulo. *Rev Saude Publica* [Internet]. 2010 Aug;44(4):620–8. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102010000400005&lng=pt&tlng=pt
37. Rodrigues-Soares F, Suarez-Kurtz G. Pharmacogenomics research and clinical implementation in Brazil. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* [internet]. 2019 May;124(5):538–49. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30589990>
38. McCarthy JJ, McLeod HL, Ginsburg GS. Genomic medicine: a decade of successes, challenges, and opportunities. *Sci Transl Med* [internet]. 2013 Jun;5(189):189sr4. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23761042>
39. Klein ME, Parvez MM, Shin J-G. Clinical Implementation of Pharmacogenomics for Personalized Precision Medicine: Barriers and Solutions. *J Pharm Sci* [internet]. 2017 Sep;106(9):2368–79. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28619604>
40. Owusu Obeng A, Fei K, Levy K, Elsey A, Pollin T, Ramirez A, et al. Physician-Reported Benefits and Barriers to Clinical Implementation of Genomic Medicine: A Multi-Site IGNITE-Network Survey. *J Pers Med* [internet]. 2018 Jul;8(3):24. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30042363>
41. Albassam A, Alshammari S, Ouda G, Koshy S, Awad A. Knowledge, perceptions and confidence of physicians and pharmacists towards pharmacogenetics practice in Kuwait. *Rovers J*, editor. *PLoS One* [internet]. 2018 Sep;13(9):e0203033. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0203033>
42. Stanek EJ, Sanders CL, Taber KAJ, Khalid M, Patel A, Verbrugge RR, et al. Adoption of Pharmacogenomic Testing by US Physicians: Results of a Nationwide Survey. *Clin Pharmacol Ther* [internet]. 2012 Mar;91(3):450–8. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22278335>



43. Nickola TJ, Green JS, Harralson AF, O'Brien TJ. The current and future state of pharmacogenomics medical education in the USA. *Pharmacogenomics* [internet]. 2012 Sep;13(12):1419–25. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22966890>
44. Daly AK. Is There a Need to Teach Pharmacogenetics? *Clin Pharmacol Ther* [internet]. 2014 Mar;95(3):245–7. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24548988>
45. Solomon JP, Linkov I, Rosado A, Mullaney K, Rosen EY, Frosina D, et al. NTRK fusion detection across multiple assays and 33,997 cases: diagnostic implications and pitfalls. *Mod Pathol* [Internet]. 2019 Aug 2 [cited 2019 Oct 11]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31375766>
46. Senado - Notícias. Especialistas defendem testes genéticos para tratamento do câncer no SUS. 2018.

Submetido em: 05/08/19
Aprovado em: 24/09/19

Como citar este artigo:

De Paula EA, Silva RAM, Siqueira PSF, Melo DO. Registro de medicamentos com indicação agnóstica já é realidade no Brasil: o que significa para a judicialização?. *Cadernos Ibero-Americanos de Direito Sanitário*. 2019 out./dez.; 8(4): 145-155.

<http://dx.doi.org/10.17566/ciads.v8i4.572>