

relatórios de pesquisa

Futuro Esperado da Atenção ao Câncer (2017-2037)

Bernardo Cabral¹

Maria da Graça Derengowski Fonseca²

Fabio Batista Mota³

relatórios de pesquisa

Futuro Esperado da Atenção ao Câncer (2017-2037)

Bernardo Cabral¹

Maria da Graça Derengowski Fonseca²

Fabio Batista Mota³

(1) Doutor em Economia da Indústria e Tecnologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Mestrado em Economia pela Universidade Federal da Bahia (UFBA). Professor substituto do Instituto de Estudos em Saúde Coletiva (Iesc/UFRJ) e pesquisador do Grupo de Estudos Prospectivos do CEE-Fiocruz

2) Professora, pesquisadora do Instituto de Economia da Universidade Federal do Rio de Janeiro (IE UFRJ) em Economia Industrial e da Inovação e na área de Economia Evolucionista e das Instituições

(3) Doutor em Ciências, em Economia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro. Mestre em Economia. Coordenação dos estudos de Foresight desenvolvidos pelo CEE-Fiocruz

Ministério da Saúde – MS

Fundação Oswaldo Cruz – Fiocruz

Nísia Trindade Lima – Presidente

Centro de Estudos Estratégicos da Fiocruz – CEE/Fiocruz

Antônio Ivo de Carvalho – Coordenador

Coordenação editorial

Carlos dos Santos Silva

Editores assistentes

Eliane Bardana Chvili

Luciana Conti

Equipe de Estudos Prospectivos do Centro de Estudos Estratégicos da Fiocruz

Fabio Batista Mota

Roseli Monteiro

Flávia Mendes

Bernardo Cabral

Luiza Braga

Kamaiaji Castor

Leonardo Moutinho

Capa, projeto gráfico e editoração eletrônica

Tatiana Lassance Proença

Centro de Estudos Estratégicos da Fiocruz

Fundação Oswaldo Cruz

Avenida Brasil 4036 – 10º Andar – Manguinhos

21040-361 – Rio de Janeiro/RJ – Brasil

Tel.: 55 21 3882-9133

cee@fiocruz.br

Sumário Executivo

- Este relatório apresenta os resultados de um web survey de abrangência mundial sobre o futuro da atenção ao câncer. Teve por objetivo gerar informação qualificada sobre tecnologias que poderão ser relevantes para a atenção ao câncer nos próximos trinta anos (2017-2047). Foi realizado no âmbito de uma colaboração entre o Instituto de Economia (IE) da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) e o Centro de Estudos Estratégicos da Fiocruz (CEE-Fiocruz).
- A partir da leitura de 207 editoriais de revistas da área de oncologia indexadas na base *Web of Science*, foi possível identificar nove tecnologias apontadas como relevantes para a atenção ao câncer no futuro. São elas: (1) sistemas de tumor delivery, (2) terapias celulares, (3) vacinas de câncer, (4) biópsia líquida, (5) imagem molecular, (6) ferramentas de edição gênica, (7) terapêutica de RNA, (8) vírus oncolíticos e (9) terapêuticas relacionadas a anticorpos.
- Essas nove tecnologias foram submetidas à apreciação dos especialistas em câncer, que deveriam informar as suas expectativas com relação à aplicação das mesmas na atenção ao câncer nas próximas três décadas. Utilizando-se a plataforma *SurveyMonkey*, um questionário on-line foi enviado para 81.120 especialistas – autores de artigos científicos em câncer indexados na base *Web of Science* e publicados nos últimos cinco anos. Foram respondidos 2.048 questionários, sendo 1.348 por especialistas de alto conhecimento no tema. Os resultados apresentados neste relatório referem-se às respostas dos especialistas de alto conhecimento.
- Os resultados sugerem que a atenção ao câncer passará por uma revolução nas próximas três décadas. Contudo, sem a expectativa de que essa doença seja passível de cura.
- Custos relacionados ao desenvolvimento da tecnologia são considerados entraves importantes para a busca por novos biofármacos. Espera-se, também, que os tratamentos continuem a ser conjugados, sendo muito baixa a probabilidade de desenvolvimento de tratamento monoterapêutico.
- Ainda no que tange ao tratamento do câncer, foi dado destaque às tecnologias relacionadas a anticorpos e tumor delivery. Resultado devido, especialmente, as expectativas positivas com relação à melhoria no prognóstico e na resposta clínica dos pacientes.
- Com relação ao diagnóstico do câncer, imagem molecular e biópsia líquida foram as tecnologias mais bem avaliadas. Isso é devido, principalmente, a maior confiabilidade esperada dos testes diagnósticos baseados nessas tecnologias.

SUMÁRIO

1- Introdução	9
2- Método	9
3- Resultados	11
3.1 Tecnologias Relacionadas ao Futuro da Atenção ao Câncer	11
3.1.1 Tumor delivery	11
3.1.2 Terapias celulares	12
3.1.3 Vacinas de câncer	12
3.1.4 Biópsia líquida	13
3.1.5 Imagem molecular	13
3.1.6 Ferramentas de edição gênica	13
3.1.7 Terapêutica de RNA	14
3.1.8 Vírus oncolíticos	14
3.1.9 Terapêuticas relacionadas a anticorpos	15
3.2 Expectativas com Relação ao Futuro da Atenção ao Câncer	15
3.2.1 Impressões gerais dos especialistas sobre o futuro da atenção ao câncer	15
3.2.2 Expectativas sobre tecnologias relacionadas ao futuro da atenção ao câncer	19
4- Considerações Finais	26
5- Referências bibliográficas	27
Apêndices	29
Apêndice A – Instrumento de coleta da pesquisa	30
Apêndice B – Sumário de resultados do websurvey	35

1- Introdução

O câncer é uma das doenças crônicas de maior relevância para a população mundial. Seu destaque no perfil epidemiológico de países com expectativa de vida alta é um motivador para o engajamento científico e tecnológico em novos produtos e procedimentos para combatê-lo. Nesse sentido, a fronteira atual na atenção a maioria dos cânceres é a prescrição de medicamentos desenvolvidos a partir de biofármacos. Nas próximas décadas, no entanto, as tecnologias que se mostrarão relevantes permanecem, ainda, como uma questão em aberto. A antecipação de possibilidades científicas e tecnológicas relacionadas à atenção ao câncer é de grande interesse para orientar as ações de pesquisadores, gestores e *policy makers*.

Embora a atenção ao câncer tenha evoluído muito nas últimas décadas, os avanços em novas áreas de conhecimento científico serão capazes de transformar ainda mais o panorama do cuidado à doença. A redução exponencial do preço do sequenciamento do DNA, os avanços em nanotecnologias e manufatura de medicamentos são apenas alguns dos elementos que poderão ser responsáveis por uma revolução na forma como o câncer é diagnosticado e tratado em todo o mundo.

Este relatório apresenta parte dos resultados de uma pesquisa mais ampla sobre o futuro esperado da atenção ao câncer¹. O objetivo desse estudo é gerar informação qualificada sobre tecnologias que poderão ser relevantes para a atenção ao câncer nos próximos trinta anos (2017-2047). Para isso, desenvolveu-se, no âmbito da abordagem *Technology Foresight*

(TF), um método de consulta a um grande número de especialistas a partir de e-mails de autores de artigos indexados na base *Web of Science*, da *Thomson Reuters*². Nessa pesquisa, mais de 83 mil especialistas em câncer foram convidados a informar, por meio de um *web survey*³, as suas expectativas sobre o futuro da atenção ao câncer. O questionário foi respondido por 2.408 especialistas – dos quais, 1.348 autodeclararam-se especialistas com alto conhecimento no tema. Os resultados apresentados neste relatório referem-se às respostas dos especialistas de alto conhecimento⁴.

Ao identificar, em todo o mundo, as expectativas de especialistas sobre o futuro da atenção ao câncer, espera-se que os resultados deste estudo possam contribuir com a tomada de decisão e o planejamento de ações eventualmente voltadas à apropriação de diferentes tecnologias pela Fiocruz. Mais ainda, os resultados encontrados dão margem à realização de novos estudos de futuro voltados, especificamente, àquelas tecnologias com maior probabilidade de sucesso na atenção ao câncer.

2- Método

Para a identificação de tecnologias passíveis de utilização na atenção ao câncer, no futuro, procedeu-se à leitura de editoriais de periódicos científicos especializadas em oncologia, indexados na base *Web of Science* (WoS), da *Thomson Reuters*, e publicados nos últimos cinco anos (2010-2017). Como sabido, editoriais são usualmente escritos por especialistas com larga experiência em sua área de atuação e com o propósito de apresentar opiniões gerais sobre temas relevantes no ambiente científico. Para tanto, elaborou-se a seguinte estratégia de busca, que combinou descritores relativos à oncologia e ao futuro:

¹ Tese de doutorado desenvolvida no âmbito de um convênio entre o Centro de Estudos Estratégicos da Fiocruz (CEE-Fiocruz) e o Instituto de Economia da Universidade Federal do Rio de Janeiro (IE-UFRJ). A tese intitula-se Futuro esperado da atenção ao câncer: um estudo de *technology foresight* baseado em expectativas de especialistas. Autor: Bernardo Pereira Cabral. Orientadora: Maria da Graça Derengowski Fonseca. Coorientador: Fabio Batista Mota.

² Este método foi desenvolvido pela equipe de Estudos Prospectivos do CEE-Fiocruz e aplicado pela primeira vez no estudo de *Foresight* em lab-on-a-chip.

³ *Web surveys* como instrumento para pesquisas de *foresight* é uma aplicação conhecida na literatura (e.g. KARACA; ÖNER, 2015; MOTA; CASSIOLATO; GADELHA, 2014; YODA, 2011). Essa estratégia permite a consulta de um grande número de especialistas com maior velocidade e menor custo (SAUERMAN; ROACH, 2013).

⁴ Os resultados para todos os níveis de conhecimento podem ser encontrados no Apêndice B.

(ts=((cancer* or neoplasia* or neoplasm* or tumor*) and (future* or foresight* or forthcoming* or prospective* or imminent*))) and tipos de documento: (Editorial Material), tempo estipulado: 2010-2017, índices: SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, ESCI.

Essa etapa da pesquisa foi realizada no dia 25 de setembro de 2017 e obteve 207 documentos. Ao final da análise, foram selecionadas nove tecnologias: Tumor delivery; Terapias celulares; Vacinas de câncer; Biópsia líquida; Imagem molecular; Ferramentas de edição gênica; Terapêutica de RNA; Vírus oncolíticos; e Terapêuticas relacionadas a anticorpos. A busca em editoriais foi complementada com informações contidas em relatórios de consultorias especializadas em oncologia. Uma vez que envolvem manipulação genética de diferentes organismos para uso clínico (seja para prevenção, diagnóstico ou tratamento do câncer), todas essas tecnologias podem ser consideradas biofármacos.

Em seguida, de modo a gerar a lista de respondentes do web survey sobre o futuro da atenção ao câncer, realizou-se uma nova busca na WoS. Utilizou-se uma estratégia voltada à identificação de pesquisadores que publicaram resultados de pesquisa em câncer nos últimos cinco anos. A consulta (query) utilizada nessa etapa foi:

(ti=(cancer* or neoplasia* or neoplasm* or tumor*) and su=(oncology)) and tipos de documento: (Article), tempo estipulado: 2012-2017, índices: SCI-EXPANDED.

Optou-se por restringir a busca apenas aos artigos porque esses documentos atendem a padrões de qualidade mais elevados do que outros tipos de materiais de divulgação científica (GONZÁLEZ-ALBO; BORDONS, 2011). Restringiu-se a busca apenas ao índice SCI-EXPANDED para que se pudesse identificar respondentes cuja pesquisa é vinculada às ciências naturais, especialmente aqueles com publicações

na área biomédica. A busca, realizada no dia 9 de outubro de 2017, obteve 105.512 registros de artigos, que foram importados em arquivo de texto para o programa (software proprietário) *VantagePoint* 10.0. As duplicatas foram removidas a partir do número identificador do artigo (ISI) e do nome dos títulos, de modo que o número de documentos foi reduzido para 89.067.

Dos 89.067 títulos únicos da base, 87.762 tinham pelo menos um autor e 87.013 tinham pelo menos um endereço eletrônico de correspondência, sendo que 14.728 desses tinham mais de um e-mail disponível por título (alguns títulos chegavam a ter cerca de 40 e-mails diferentes). Foram recuperados 126.014 e-mails, dos quais 81.122 eram endereços distintos. Assim, a lista final totalizou 81.122 e-mails. Desses, foi possível identificar o usuário da conta de 52.506 e-mails. Em web surveys, mencionar o nome do respondente no convite para participação na pesquisa contribui para o aumento da taxa de resposta (SAUERMAN; ROACH, 2013). Infelizmente, não foi possível identificar o usuário da conta de 28.616 endereços.

O questionário final (Apêndice A) foi validado por dois especialistas em oncologia do Instituto Nacional do Câncer (Inca). Uma vez que se trata de uma pesquisa de abrangência mundial, a carta eletrônica convite, os e-mails lembrete e o questionário foram redigidos em inglês. As mensagens eletrônicas foram enviadas pela plataforma *SurveyMonkey* (disponível em: <http://pt.surveymonkey.com/>), utilizada para a realização do web survey. O questionário on-line enviado para 81.120 autores continha um máximo de nove perguntas – o número de perguntas variava de acordo com as respostas de cada especialista.

No dia 24 de outubro de 2017, realizaram-se dois pilotos com uma amostra aleatória compreendendo 1% dos e-mails (286 endereços eletrônicos sem o nome do autor e 525 com o nome do autor). Os pilotos tiveram taxa de resposta de 5,7% para os e-mails com o nome do autor e 0,0% para as mensagens sem o nome do autor. Não houve qualquer alteração no instrumento de coleta após a finalização da etapa piloto.

3- Resultados

3.1 Tecnologias Relacionadas Ao ao Futuro Da da Atenção Ao ao Câncer

3.1.1 Tumor delivery

Essa tecnologia abrange uma série de soluções nanométricas para diagnóstico, prevenção ou tratamento de câncer. Um nanômetro é uma unidade de comprimento equivalente à bilionésima parte de um metro ou 1×10^{-9} metro e toda tecnologia desenvolvida nessa unidade de medida é comumente chamada de nanotecnologia (INSTITUTO ANTÔNIO HOUAISS DE LEXICOGRAFIA, 2005). A aplicação da nanotecnologia à medicina é relativamente recente, mas já estão mudando o cenário da terapêutica médica e dispensação de drogas (LANGER; WEISSELEDER, 2015). No caso do câncer, seu uso ainda é completamente novo, mas com muito potencial (SCHROEDER et al., 2012).

Uma das suas possíveis aplicações seria o combate às células cancerígenas em metástase. Os tratamentos convencionais conseguem com alguma eficácia atacar as células de tumores grandes, mas tem dificuldade para atacar células isoladas que causam metástases em outros órgãos. As nanopartículas poderiam, por exemplo, melhorar substancialmente a dispensação de drogas até o local dessas metástases e atacar com mais eficiência essas células (SCHROEDER et al., 2012).

Tanto para o piloto como para a etapa principal da pesquisa, o e-mail convite foi enviado com um aviso de que o questionário estaria à disposição do respondente por sete dias. No terceiro, quinto e último dia foram enviados e-mails lembrete para os respondentes. Nos e-mails convite e lembrete buscou-se seguir diferentes recomendações existentes na literatura sobre web surveys, como: (1) uso do nome do respondente no cabeçalho do e-mail; (2) solicitação clara do que será pedido no web survey e quanto tempo isso tomará do respondente; (3) ênfase na importância da participação do respondente para os resultados da pesquisa; e (4) identificação do responsável pela pesquisa (sponsor) (COUPER; MILLER, 2008; KAPLOWITZ; HADLOCK; LEVINE, 2004; SAUERMAN; ROACH, 2013). Adicionalmente, os e-mails informaram o título do artigo que identificou e qualificou o respondente para participação na pesquisa.

A etapa principal do web survey teve início no dia 30 de outubro de 2017 e foi encerrada no dia 16 de novembro de 2017. Devido a uma limitação do SurveyMonkey, um máximo de 10 mil e-mails pôde ser enviado por dia – de maneira que o total de respondentes precisou ser dividido em nove grupos diferentes. Para cada grupo foram enviados um total de quatro e-mails, sendo um convite para participação na pesquisa e três lembretes. A taxa de resposta foi de 3,85% para os endereços eletrônicos com o nome do autor e 1,6% para os sem o nome do autor. No total, a taxa de resposta foi de 3% (2.408 questionários respondidos). Essa taxa é compatível com uma amostra representativa de 95% de confiança e 3% de margem de erro⁵.

⁵ O cálculo amostral foi feito de acordo com a seguinte fórmula: $Amostra = ((z^2 \times p(1-p)) / e^2) / (1 + ((z^2 \times p(1-p)) / e^2 N))$, onde N = tamanho da população, e = margem de erro e Z = valor crítico que corresponde ao grau de confiança desejado.

Especificamente, a tecnologia de tumor delivery oferece o potencial para melhorar a solubilidade e estabilidade das drogas, aumentar a meia-vida das drogas no plasma, minimizar efeitos colaterais e concentrar a droga em um alvo específico (EDIRIWI-CKREMA; SALTZMAN, 2015). Em relação aos desafios para a tecnologia, sabe-se, por exemplo, que o avanço depende de desenvolvimentos em áreas de conhecimento fora da medicina (química, engenharia e física, principalmente) e que ainda não há relatos na literatura do uso desta tecnologia de maneira eficaz e com resultados validados (XU et al., 2015).

3.1.2 Terapias celulares

Terapias celulares para tratamento de câncer se referem a pelo menos uma de três estratégias: (1) substituir o sistema imune do paciente para aumentar a resposta imune às células cancerígenas; (2) ativar o próprio sistema imune do paciente (células T ou células exterminadoras naturais) para matar células cancerígenas; e (3) encontrar e atacar diretamente as células cancerígenas. No momento, uma série de terapias celulares estão em desenvolvimento⁶.

Inclui-se nessa categoria, por exemplo, os medicamentos desenvolvidos a partir de células T geneticamente modificadas com receptores de antígenos quiméricos (CAR-T, na sigla em inglês). O primeiro medicamento que usa essa tecnologia foi aprovado pelo *Food and Drug Administration* (FDA) em agosto de 2017 e se chama Tisagenlecleucel (Kymriah®, da Novartis). Trata-se do primeiro medicamento que faz uso de terapia gênica e consiste numa terapia individualizada com chance de 83% de remissão para câncer em pessoas que não responderam aos tratamentos convencionais. (PAGEL; WEST, 2017).

A grande novidade nesse tipo de tratamento é a forma com que o medicamento é desenvolvido. Sua

manufatura exige que células T do paciente sejam extraídas e alteradas em laboratório para que aprendam a reconhecer as células cancerígenas e as ataquem. Embora aumente a chance de eficácia do tratamento, a individualização da terapia faz com que o custo destes medicamentos esteja entre os mais altos no mercado de biofármacos (aproximadamente U\$475,000 por tratamento)⁷.

3.1.3 Vacinas de câncer

Diferente do que é normalmente associado a vacinas, as novas gerações de vacinas para câncer não só serão administradas em indivíduos que já estão doentes, como serão desenvolvidas sob medida para aquele paciente específico (OTT et al., 2017; SAHIN et al., 2017). A partir do sequenciamento do genoma do paciente doente, é possível identificar as mutações específicas que caracterizam seu tumor e dessa forma prever quais seriam os antígenos mais adequados para combatê-lo (OTT et al., 2017). Até o presente momento, as terapias seguem a lógica de atacar as células em grandes espectros, mas sabe-se que a maior parte das mutações cancerígenas é específica para cada paciente e por isso a tendência de terapias personalizadas é crescente (SAHIN et al., 2017). A tecnologia de vacinas para câncer é vista como uma das abordagens possíveis dentro de uma tendência mais geral no tratamento dessa doença – a personalização do tratamento para cada paciente (e.g. VONDERHEIDE; NATHANSON, 2013).

No entanto, sabe-se que essa tecnologia enfrenta desafios em relação a barreiras científicas e tecnológicas. A principal delas reside na necessidade de desenvolver adjuvantes para as vacinas que compensem a supressão imune. Os adjuvantes são componentes essenciais em uma vacina, que aumentam a sua eficácia ao aumentar a resposta imune a um antígeno específico (BANDAY; JEELANI; HRUBY, 2015).

⁶ Mais detalhes disponíveis na página sobre *Cancer Gene Therapy and Cell Therapy* da *American Society of Gene and Cell Therapy* (ASGTC). Disponível em: <<http://www.asgct.org/general-public/educational-resources/gene-therapy-and-cell-therapy-for-diseases/cancer-gene-and-cell-therapy>>. Acesso em 30 set 2017.

⁷ Informação disponível em: <<https://labiotech.eu/car-t-approval-fda-novartis-kymriah/>>. Acesso em 23 set 2017.

3.1.4 Biópsia líquida

A análise das alterações genéticas de tumores é amplamente usada no diagnóstico, prognóstico e tratamento de câncer. Atualmente, é necessária a realização de um procedimento cirúrgico para obtenção de material para a biópsia. No entanto, não há a possibilidade de realização periódica devida a alta invasividade desse procedimento. Dessa forma, tem-se um retrato apenas de um período específico, sem a percepção das transformações especiais e temporais da doença (CROWLEY et al., 2013). A biópsia líquida é uma forma de detecção do DNA circulante (cfDNA) das células tumorais do paciente, que permitiria, através de um exame de sangue, a descoberta inicial do câncer e o acompanhamento do tratamento do paciente (ALIX-PANABIE' RES; PANTEL, 2013; CROWLEY et al., 2013; HEITZER; ULZ; GEIGL, 2015). Essa tecnologia acompanha o avanço recente da oncologia na descoberta de biomarcadores – genes que estão associados com alguns tumores específicos em determinados estágios de desenvolvimento (STRIMBU; TAVEL, 2011).

A literatura reconhece o potencial dessa tecnologia, porém aponta que ainda há barreiras a serem superadas. Destacam-se a falta de padronização nas técnicas de biópsia líquida (e a consequente comparação entre resultados), além da forma de avaliação dos dados obtidos com as mesmas (CROWLEY et al., 2013).

3.1.5 Imagem molecular

A imagem molecular diferencia-se dos diagnósticos de imagens tradicionais porque usa biomarcadores como referência para formar uma determinada imagem – os diagnósticos tradicionais, por sua vez, usam métricas de densidade ou quantidade de água. A atividade bioquímica das células se altera conforme estágios diferentes de uma mesma doença e isso nem sempre é detectado por exames tradicionais, como

tomografia computadorizada e ressonância magnética. Sua vantagem é permitir que os processos biológicos que acontecem no organismo sejam vistos em nível celular e molecular, o que permite, por exemplo, a identificação de doenças em estágios iniciais (MA et al., 2017; MICHALSKI; CHEN, 2011; SAADAT-POUR et al., 2016; WEISSLEDER, 2006).

Embora os medicamentos, de maneira geral, sejam considerados as principais ferramentas no combate ao câncer, sabe-se que o diagnóstico ágil é tão ou mais importante (HUSSAIN; NGUYEN, 2014). A imagem molecular permite destacar em um exame as características distintivas de uma célula tumoral – o que possibilita não somente o diagnóstico mais ágil, como também facilita o tratamento a posteriori. O valor esperado para os investimentos nessa tecnologia é de aproximadamente U\$7 bilhões até 2027⁸.

3.1.6 Ferramentas de edição gênica

A edição gênica engloba uma série de tecnologias que possibilitam a mudança do DNA de algum organismo. Existem diferentes tecnologias desse tipo. Porém, mais recentemente, aquela que tem obtido maior destaque é conhecida como CRISPR. Essa é uma sigla em inglês para *Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats* – ou Repetições Palindrômicas Curtas Agrupadas e Regularmente Interespçadas, em português. Consiste em pequenas porções de DNA bacteriano compostas de repetições de nucleotídeos que, de forma relativamente simples e barata, são capazes de alterar o DNA de outros organismos. Trata-se efetivamente de uma ferramenta para edição de DNA (CYRANOSKI, 2016).

Embora existam outras técnicas de edição de DNA (e.g. BENJAMIN et al., 2016), o CRISPR tem chamado a atenção por ser muito mais simples e eficaz do que as técnicas predecessoras. A literatura atribui a essa tecnologia potencial para correção de mutações relacionadas ao câncer em pacientes com

⁸ Informação retirada do estudo Increasing Application of Integrated PET-CT and PET-MR Devices to Drive Revenue Growth: Global Industry Analysis 2012-2016 and Opportunity Assessment 2017-2027, da Future Market Research. Disponível em: < <https://www.futuremarketinsights.com/reports/molecular-imaging-market> >. Acesso em: ???????? colocar a data de acesso!

vários tipos dessa doença (SÁNCHEZ-RIVERA; JACKS, 2015). Sabe-se que, embora o progresso de plataformas como o CRISPR/Cas9 nos últimos tenha sido crescente, ainda não se conhece o exato mecanismo de reconhecimento e clivagem do DNA alvo (SHAIKH et al., 2017). No entanto, há sinais de grande potencial terapêutico a partir do que já foi realizado em testes pré-clínicos e em fase 1 (YI; LI, 2016).

3.1.7 Terapêutica de RNA

Terapias baseadas em RNA incluem uma série de aplicações de plataformas de DNA que podem ser utilizados no tratamento de diferentes doenças. Podem ser *small interfering* RNA (siRNA), antisense oligonucleotídeos (ASOs) e microRNA (mRNA) (KACZMAREK; KOWALSKI; ANDERSON, 2017). Por exercerem o mecanismo de interferência de RNA ou ribointerferência, essas moléculas são capazes de inibir a expressão gênica de determinado gene ou dificultarem a sua transcrição (BURNETT; ROSSI, 2012). Trata-se de um mecanismo de silenciamento de genes específicos que em uso terapêutico poderia suprimir alguma função de um determinado gene. Embora ainda em fase inicial de pesquisa, é vista como uma tecnologia de grande potencial para o tratamento de câncer (BARATA; SOOD; HONG, 2016).

Entre as terapias com RNA, aquela considerada mais promissora é a que envolve o RNAi ou RNA interferência (SHAIKH et al., 2017). O RNAi é um processo natural que permite às células a destruição enzimática de RNAs mensageiros, evitando a sua tradução em proteína – um processo que inibe a função de um determinado gene. Seu potencial terapêutico estaria exatamente na sua capacidade de silenciamento. Isso permitiria inibir uma característica não desejada de um gene (GONZÁLEZ-ALBO; BORDONS, 2011).

Assim como as ferramentas de edição gênica, as terapias de RNA envolvem sistemas programáveis

que potencialmente permitem atingir alvos específicos. No entanto, para as duas tecnologias persistem limitações relativas à dificuldade de atingir com eficiência e especificidade apenas o alvo desejado (SHAIKH et al., 2017).

3.1.8 Vírus oncolíticos

A imunoterapia com uso de vírus oncolíticos diz respeito ao uso de vírus nativos ou geneticamente modificados que se multiplicam dentro das células cancerígenas e são capazes de destruí-las. Embora ainda não sejam completamente entendidos, imagina-se que esses vírus atuem de duas formas: (1) atacando a célula cancerígena em seu ciclo de desenvolvimento e (2) estimulando o sistema imune do paciente a atacar as células cancerígenas (CHIOCCA; RABKIN, 2014; FUKUHARA; INO; TODO, 2016; KAUFMAN; KOHLHAPP; ZLOZA, 2015).

A terapia com vírus oncolíticos é considerada promissora (e.g. PATEL; KRATZKE, 2013). Para alguns autores, trata-se da próxima grande revolução na atenção ao câncer (FUKUHARA; INO; TODO, 2016). No entanto, para que tenha êxito no futuro, barreiras científicas e tecnológicas importantes devem ser superadas. Por exemplo, o trabalho pré-clínico tem sido realizado em enxertos de animais, o que é muito diferente da resposta imune existente em sistemas imunes intactos. O comportamento de parte desses vírus em animais é, também, muito diferente do comportamento em humanos (PATEL; KRATZKE, 2013). Há, ainda, preocupações com relação à redução de sua eficácia diante da presença de anticorpos circulantes do paciente. Os vírus que naturalmente causam viremia⁹ são vulneráveis a anticorpos neutralizadores. Ou seja, para esses vírus, o efeito antitumoral de uma administração intravenosa pode ser limitada em pacientes que já foram tratados ou vacinados anteriormente (FUKUHARA; INO; TODO, 2016).

⁹ Termo médico para presença de vírus no sangue circulante de um indivíduo.

3.1.9 Terapêuticas relacionadas a anticorpos

O uso de anticorpos para o tratamento de câncer é uma aplicação conhecida dentro da literatura e da indústria. Em relação às demais tecnologias, essa é aplicação mais comum. Contudo, a literatura aponta para uma possibilidade de mudanças no seu uso nas próximas décadas. Discute-se principalmente a mudança nas suas plataformas de manufatura e na forma como manipulam a resposta imune dos pacientes (SLIWKOWSKI; MELLMAN, 2013). Há espaço ainda para a melhoria na função efetora desses anticorpos, bem como para usá-los para atacar os tumores de diferentes formas – através do uso de anticorpos multiespecíficos (ELGUNDI et al., 2016).

Algumas possibilidades para avanços em terapias relacionadas a anticorpos incluem o uso de conjugados de anticorpo-medicamento (ADCs na sigla em inglês), anticorpos biespecíficos, anticorpos manipulados e fragmentos de anticorpos (REICHERT; DHIMOLEA, 2012). Dessas abordagens, aquela mais avançada em pesquisas é a de conjugados de anticorpo-medicamento, que já é considerada uma das subclasses de anticorpos monoclonais mais importantes (PETERS; BROWN, 2015; REICHERT;

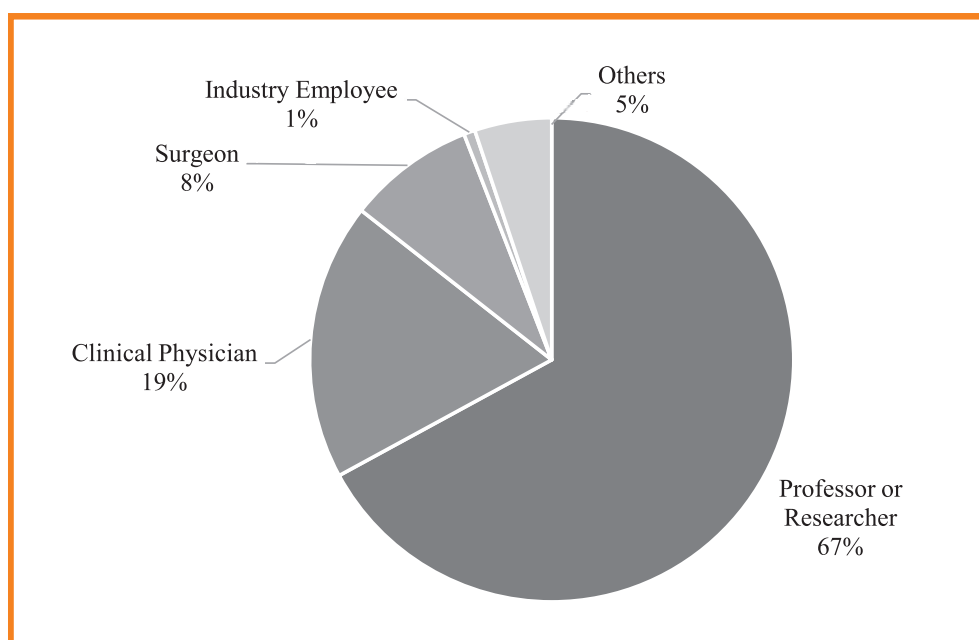
DHIMOLEA, 2012). De maneira geral, a literatura reconhece que, embora sejam muitos os avanços com essas terapias, há espaço, principalmente, para melhorias em imunogenicidade, afinidade de ligação ao antígeno, funções efetoras e farmacocinética (LIU, 2014).

3.2 Expectativas com Relação ao Futuro da Atenção ao Câncer

3.2.1 Impressões gerais dos especialistas sobre o futuro da atenção ao câncer

A Figura 1 apresenta o perfil dos 1.348 respondentes de alto conhecimento segundo a ocupação profissional. Desse total, dois terços eram professores ou pesquisadores. Resultado esperado, uma vez que a lista de respondentes foi gerada a partir de artigos científicos. Em seguida, as ocupações mais frequentes foram: médicos clínicos (19%), cirurgiões (8%) e empregados da indústria (1%). Na categoria “outros”, destacam-se principalmente médicos dedicados à pesquisa.

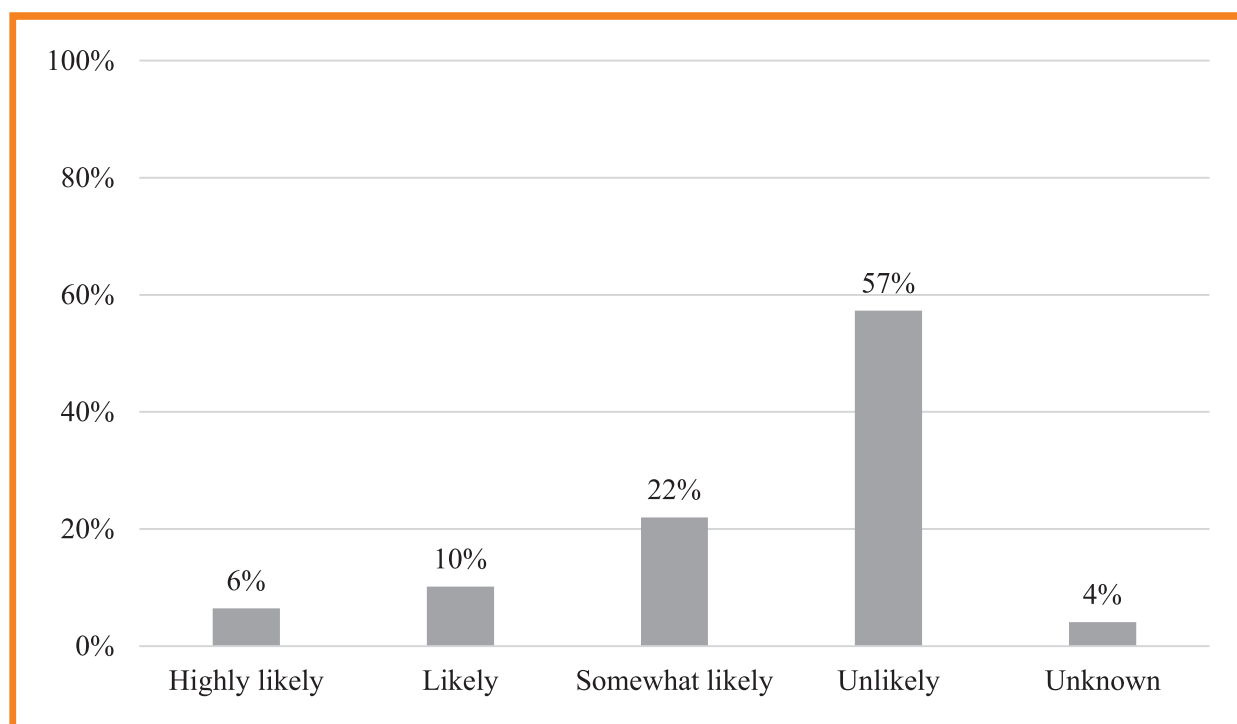
Figura 1: Ocupação dos respondentes autodeclarados de alto conhecimento



Em seguida, os respondentes foram questionados se o câncer poderá ser curado nos próximos trinta anos (2017-2047). A Figura 2 apresenta os resultados dessa questão, apontando que a maioria dos respondentes (57%) acredita que a cura do câncer é improvável no período considerado. A literatura de *Technology Foresight* reconhece que, no curto prazo, os especialistas com alto conhecimento em determinando tema costumam ser mais otimistas do que a média

sobre o sucesso dos seus objetos de estudo (TICHY, 2004). Na presente pesquisa, o horizonte temporal de longo prazo (trinta anos) pode explicar, em parte, o ceticismo da maioria dos especialistas com relação à obtenção da cura do câncer. De fato, câncer é um termo que agrupa doenças de naturezas distintas. Na literatura científica, a busca por uma cura única para o câncer costuma ser tratada como uma “bala de prata” (e.g. GAPSTUR; THUN, 2010).

Figura 2: Probabilidade de o câncer ser curado nos próximos trinta anos (2017-2047)



A Figura 3 apresenta as probabilidades de ocorrência das principais barreiras ao desenvolvimento de biofármacos radicalmente inovadores para a atenção ao câncer¹⁰. Para os especialistas, nos próximos trinta anos a barreira mais relevante será o custo relacionado ao desenvolvimento dessas tecnologias. Sabe-se que a Pesquisa e Desenvolvimento (P&D) em oncologia

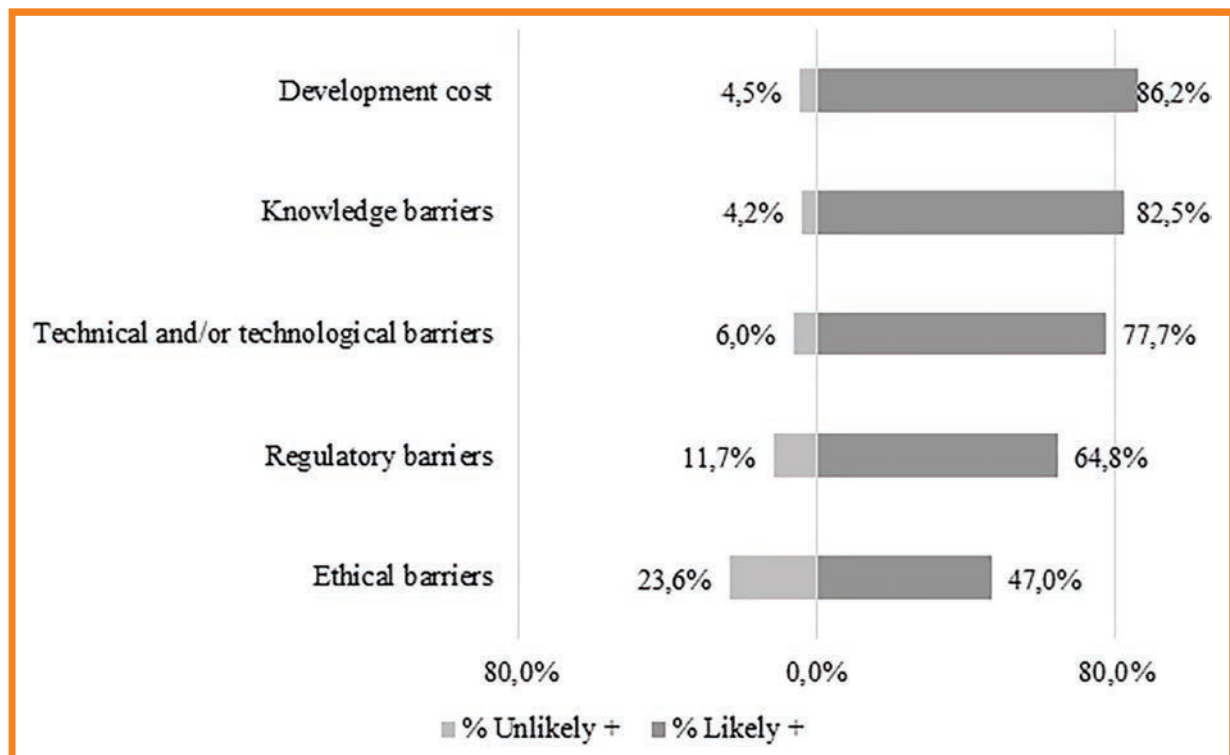
é conhecida na indústria farmacêutica como uma das mais caras e incertas (KANAVOS et al., 2010). Em seguida, encontram-se, respectivamente, as barreiras de conhecimento e as tecnológicas. Embora nas últimas décadas tenhamos observado muitos avanços científicos e tecnológicos relacionados à oncologia (GAPSTUR; THUN, 2010).

¹⁰ Para esta questão, os respondentes tinham de dizer se cada uma destas barreiras era muito importante, importante, moderadamente importante, pouco importante e nada importante. Para calcular as probabilidades de ocorrência, dividiu-se o somatório das respostas com ‘muito importante’ e ‘importante’ pelo total de respostas; para calcular as probabilidades de não ocorrência, dividiu-se o somatório das respostas com ‘nada importante’ e ‘pouco importante’ pelo total de respostas.

Aspectos regulatórios e éticos foram considerados barreiras com pouca probabilidade de serem relevantes para o desenvolvimento de novos biofármacos. Inclusive, 23,6% dos respondentes afirmaram que essa é uma barreira com pequena chance de ser relevante. Uma das discussões recentes relacionadas a esses dois tópicos é a do uso de testes genéticos para predição de doenças, como a predisposição para

desenvolver câncer. Os temas de discussão envolvem: (1) consentimento dos pacientes, (2) custo da realização desses testes, (3) discriminações genéticas para acesso a planos de saúde, (4) discriminações genéticas para contratação de empregados, (5) patenteamento dos genes relacionados ao câncer e (6) testes em crianças e recém-nascidos (HARRIS; WINSHIP; SPRIGGS, 2005).

Figura 3: Principais barreiras para o desenvolvimento de biofármacos radicalmente inovadores

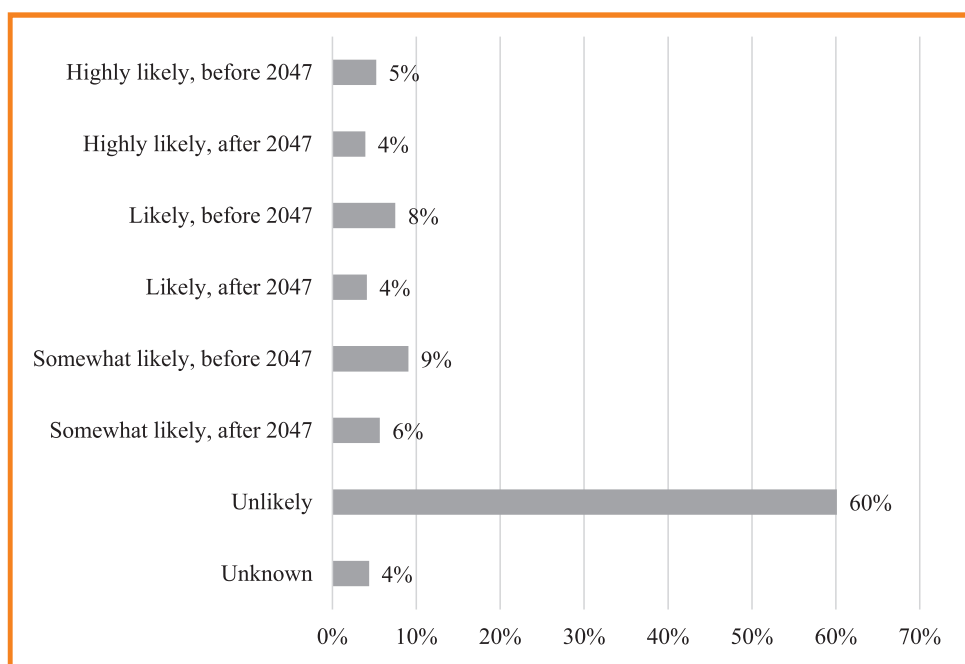


A Figura 4 aponta as expectativas dos especialistas em relação à probabilidade de que o tratamento de câncer seja monoterapêutico nos próximos trinta anos. Atualmente, o tratamento para a maior parte dos cânceres é feito a partir de combinações de medicamentos – inclusive de diferentes rotas tecnológicas, como quimioterápicos e imunoterapêuticos (TANGUAY, 2015). Diante dessa realidade, as empresas que desenvolvem esses medicamentos têm que decidir se devem se engajar em coprodutos para drogas já existentes (próprias ou de concorrentes) ou em medicamentos com potencial para tornarem-se o padrão

no tratamento de algum agravo específico. A expectativa dos especialistas, nesse caso, é de perpetuação da realidade dos tratamentos atuais. A grande maioria (60%) afirma que os tratamentos continuarão a ser conjugados e que a probabilidade de desenvolvimento de um medicamento com potencial de tratamento isolado (ou monoterapêutico) é muito baixa. A manutenção desse cenário exige uma grande articulação entre as empresas que desenvolvem tais medicamentos, uma vez que a combinação de terapias envolve testes clínicos específicos e, inevitavelmente, encarece o tratamento¹¹.

¹¹ Esse é um dos resultados do relatório *Oncology disruption demands strategic transformation* da consultoria In Vivo. Disponível em: < [http://parthenon.ey.com/Publication/vwLUAssets/ey-oncology-disruption-requires-strategic-transformation/\\$FILE/ey-oncology-disruption-requires-strategic-transformation.PDF](http://parthenon.ey.com/Publication/vwLUAssets/ey-oncology-disruption-requires-strategic-transformation/$FILE/ey-oncology-disruption-requires-strategic-transformation.PDF) >.

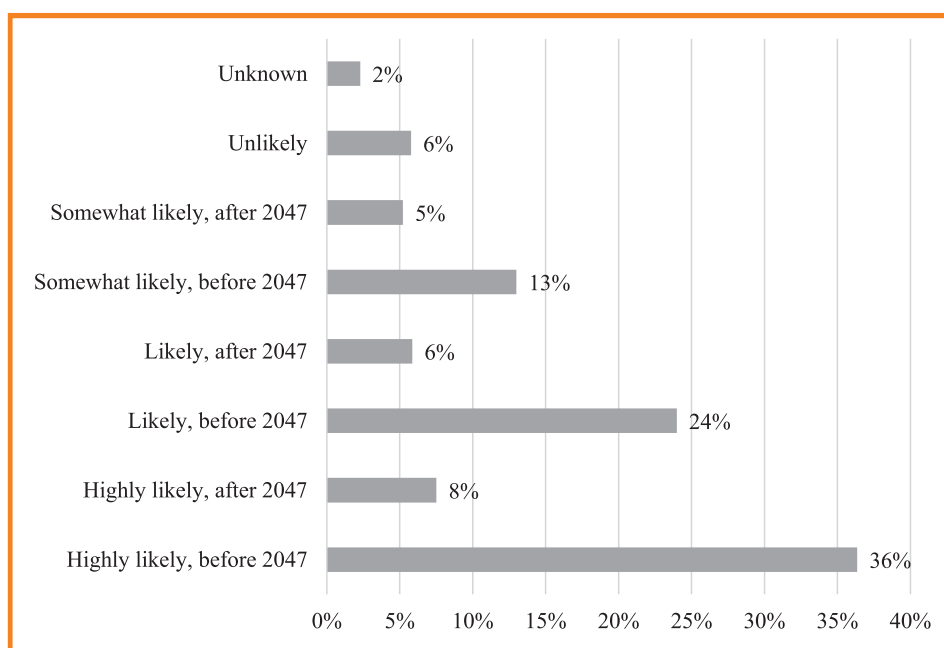
Figura 4: Probabilidade de o tratamento de câncer ser monoterapêutico nos próximos trinta anos (2017-2047)



Por fim, os especialistas foram questionados se esperam que os tratamentos oncológicos passarão por uma revolução tecnológica nos próximos trinta anos. A Figura 5 mostra que apenas 6% dos respondentes acreditam que uma revolução nesse período seja improvável. Por outro lado, aqueles que acreditam

que uma revolução seja provável ou muito provável antes de 2047 representam mais da metade dos especialistas (60%). Tal resultado está de acordo com a expectativa das consultorias especializadas¹² e com a trajetória recente do desenvolvimento científico e tecnológico em oncologia (GAPSTUR; THUN, 2010).

Figura 5: Probabilidade de ocorrência de uma revolução nos tratamentos oncológicos nos próximos trinta anos (2017-2047)



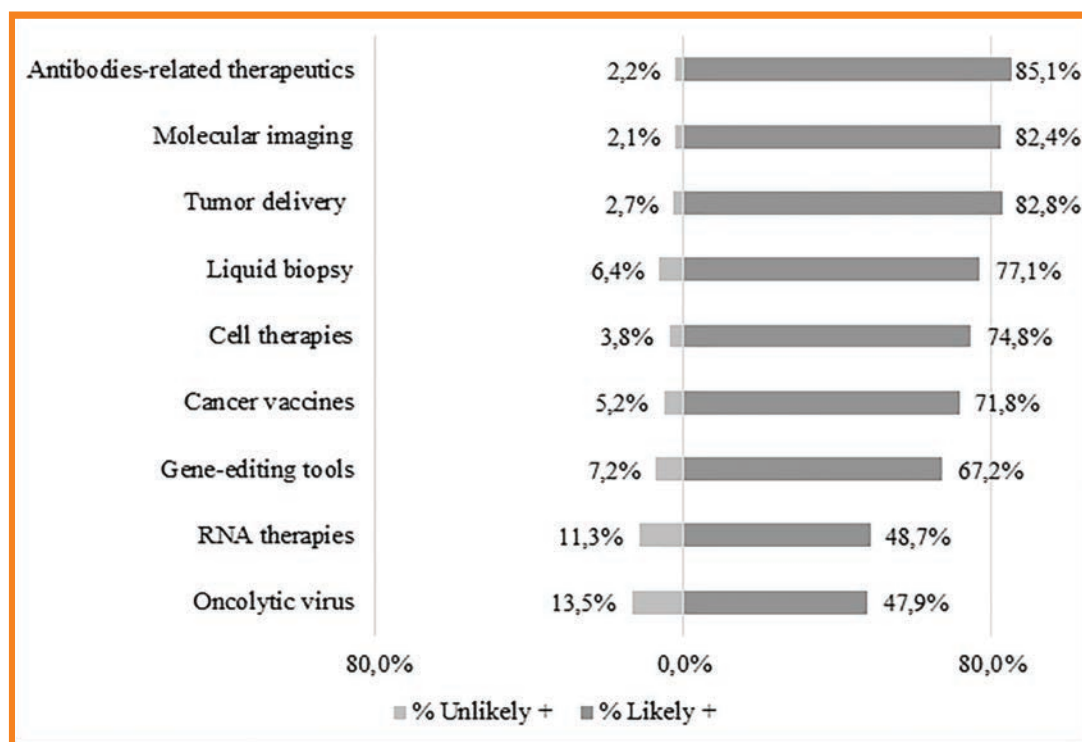
¹² Além da In Vivo, o relatório The next wave of innovation in oncology do McKinsey Cancer Center também aponta para essa direção. Disponível em: < https://www.mckinsey.com/~media/mckinsey/our%20people/bjorn%20albrecht/mckinsey%20cancer%20center_next%20wave%20of%20innovation%20in%20oncology.ashx >.

3.2.2 Expectativas sobre tecnologias relacionadas ao futuro da atenção ao câncer

Inicialmente, os especialistas foram questionados sobre quais seriam, entre as nove tecnologias listadas, aquelas com maior probabilidade de causar impacto positivo no diagnóstico ou tratamento de câncer nos próximos trinta anos. A Figura 6 apresenta os resultados¹³. Entre as quatro tecnologias com maior probabilidade de sucesso, destacam-se dois tratamentos (terapêutica relacionada a anticorpos e tumor

delivery) e dois diagnósticos (imagem molecular e biópsia líquida). A probabilidade de sucesso atribuída às terapias relacionadas a anticorpos não é um resultado inesperado. Entre todas as tecnologias selecionadas, essa é a que deriva mais diretamente dos tratamentos realizados atualmente – principalmente os que envolvem anticorpos monoclonais. Por outro lado, tecnologias mais recentes, como as ferramentas de edição gênica e terapias de RNA, foram consideradas com baixa probabilidade de sucesso.

Figura 6: Ranking de tecnologias com maior probabilidade de causarem impacto no tratamento de câncer nos próximos trinta anos (2017-2047)



Em seguida, foram investigados os possíveis fatores de sucesso e insucesso de cada tecnologia nos próximos trinta anos¹⁴. A Figura 7 sumariza os resultados para terapêuticas relacionadas a anticorpos.

Para 53% dos especialistas, o principal fator de sucesso seria a melhoria no prognóstico ou resposta terapêutica dos pacientes. E, para 7% dos especialistas, barreiras científicas e de conhecimento são fatores

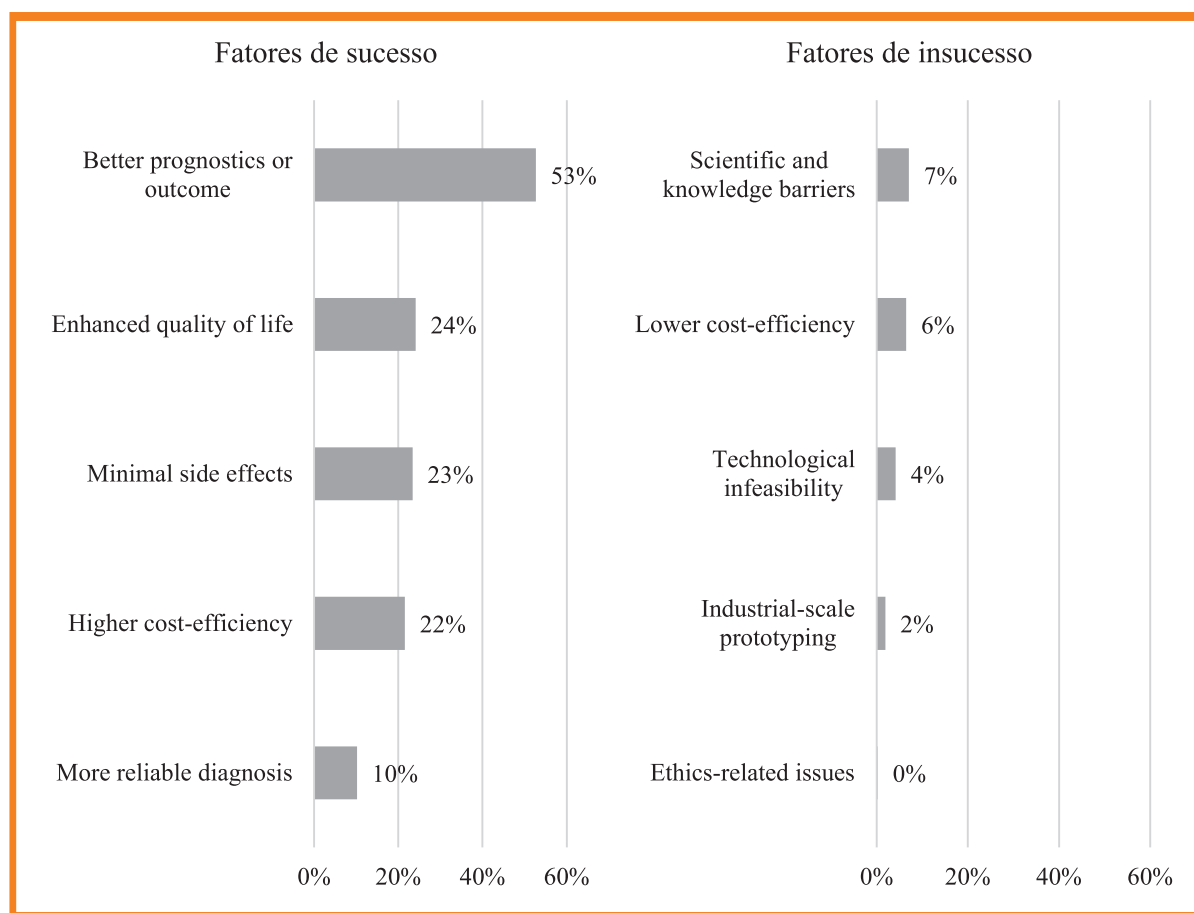
¹³ Utilizou-se a mesma estratégia adotada para a questão sobre principais barreiras ao desenvolvimento de biofármacos. Neste caso, as respostas poderiam ser: altamente provável, provável, pouco provável e improvável. Foram criadas probabilidades a partir da resposta dada pelos respondentes.

¹⁴ Aqui, se um respondente apontasse o sucesso provável ou muito provável de alguma tecnologia, responderia na pergunta seguinte quais seriam os fatores relacionados a esse sucesso. Por outro lado, se apontasse que a tecnologia teria sucesso pouco provável ou improvável, responderia quais seriam os fatores de insucesso. Para os fatores de possível sucesso das tecnologias, incluíram-se as opções: (1) melhor prognóstico ou resposta terapêutica, (2) melhora na qualidade de vida, (3) redução nos efeitos colaterais, (4) maior custo-efetividade e (5) diagnóstico mais confiável. Entre as razões para insucesso das tecnologias, incluíram-se as opções: (1) barreiras científicas e de conhecimento, (2) baixo custo-efetividade, (3) inviabilidade tecnológica, (4) prototipação em escala industrial e (5) tópicos relacionados à ética.

que poderão levar ao insucesso dessas terapias nos próximos trinta anos. A tecnologia de terapêuticas relacionadas a anticorpos recebeu os maiores índices de resposta para fatores de sucesso e os menores índices de resposta para fatores de insucesso. O maior conhecimento acumulado em tecnologias precursoras a esta (e.g. anticorpos monoclonais) pode explicar, em

parte, esse resultado. É importante notar também que a principal razão apontada para o insucesso dessa tecnologia (barreiras científicas e de conhecimento), é, também, aquela que será apontada para as demais tecnologias. A principal hipótese para o destaque atribuído a essa barreira é o perfil dos respondentes – 67% formado por professores ou pesquisadores.

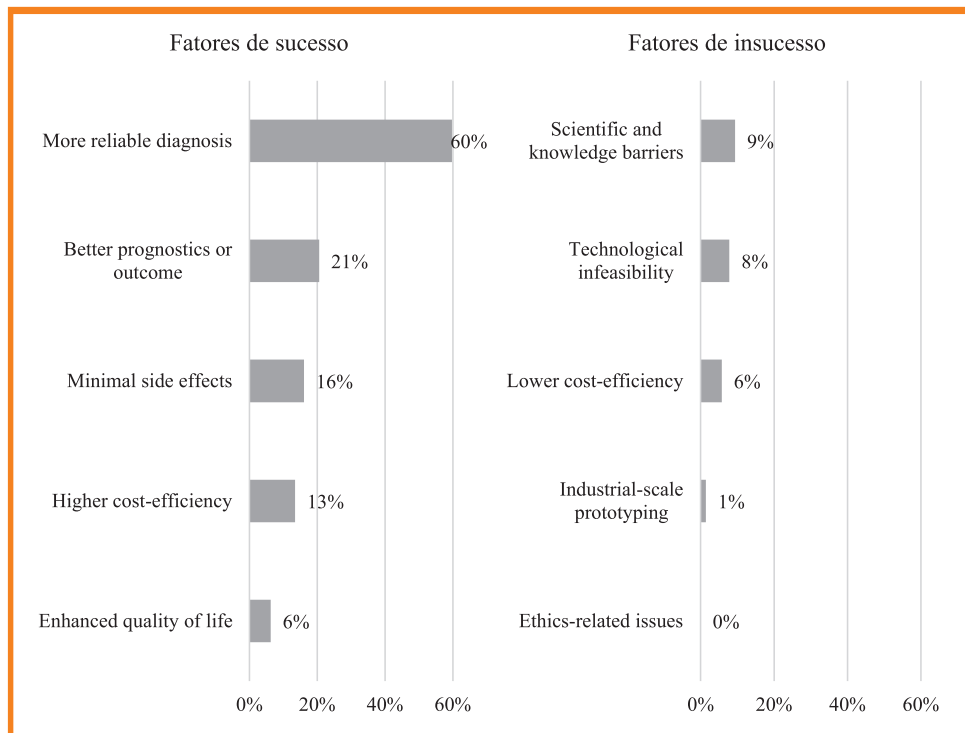
Figura 7: Razões para provável sucesso e insucesso de terapêuticas relacionadas a anticorpos no tratamento de câncer nos próximos trinta anos (2017-2047)



As expectativas dos especialistas para a tecnologia de imagem molecular são apresentadas na Figura 8. Por se tratar de uma ferramenta diagnóstica, não é surpreendente que o maior fator de sucesso apontado tenha sido a sua capacidade de prover diagnósticos mais confiáveis. Entre todas as tecnologias avaliadas, essa foi a que apresentou maior grau de consenso entre os especialistas – 60% afirmaram que o avanço dessa tecnologia seria capaz de melhorar a qualidade dos diagnósticos em câncer.

Conforme dito, assim como para as terapêuticas relacionadas a anticorpos, a maior preocupação dos especialistas para o avanço dessa tecnologia está relacionada a barreiras científicas e tecnológicas. Observou-se, também, que os especialistas não esperam grandes barreiras em termos de escalonamento industrial e inviabilidade tecnológica – talvez porque imagem molecular represente, de certa forma, um avanço incremental com relação à outras tecnologias de imagem já disponíveis no mercado.

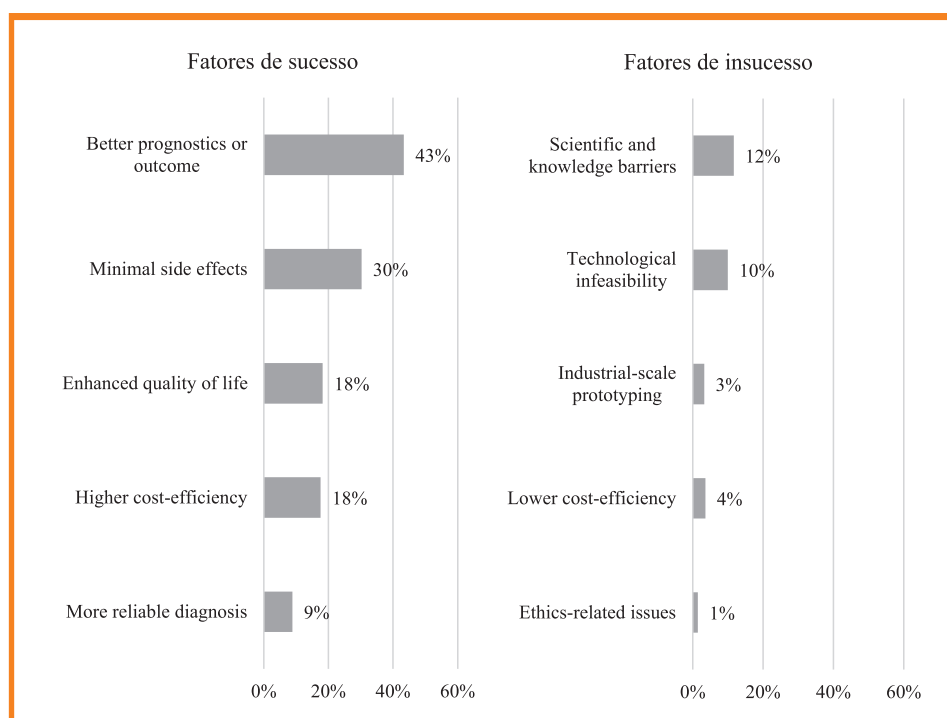
Figura 8: Razões para provável sucesso e insucesso de imagem molecular no tratamento de câncer nos próximos trinta anos (2017-2047)



A Figura 9 apresenta os resultados para sistemas de tumor delivery. Os principais fatores para sucesso e insucesso dessa tecnologia são, respectivamente, melhoria no prognóstico ou resposta terapêutica dos pacientes e barreiras científicas e de conhecimento. Para essa tecnologia, a expectativa é de que sejam

capazes de superar barreiras conhecidas para os tratamentos convencionais de câncer – principalmente por sua habilidade em atacar seletivamente as células tumorais sem fazer tanto mal às células saudáveis (PILLAI; CEBALLOS-CORONEL, 2013).

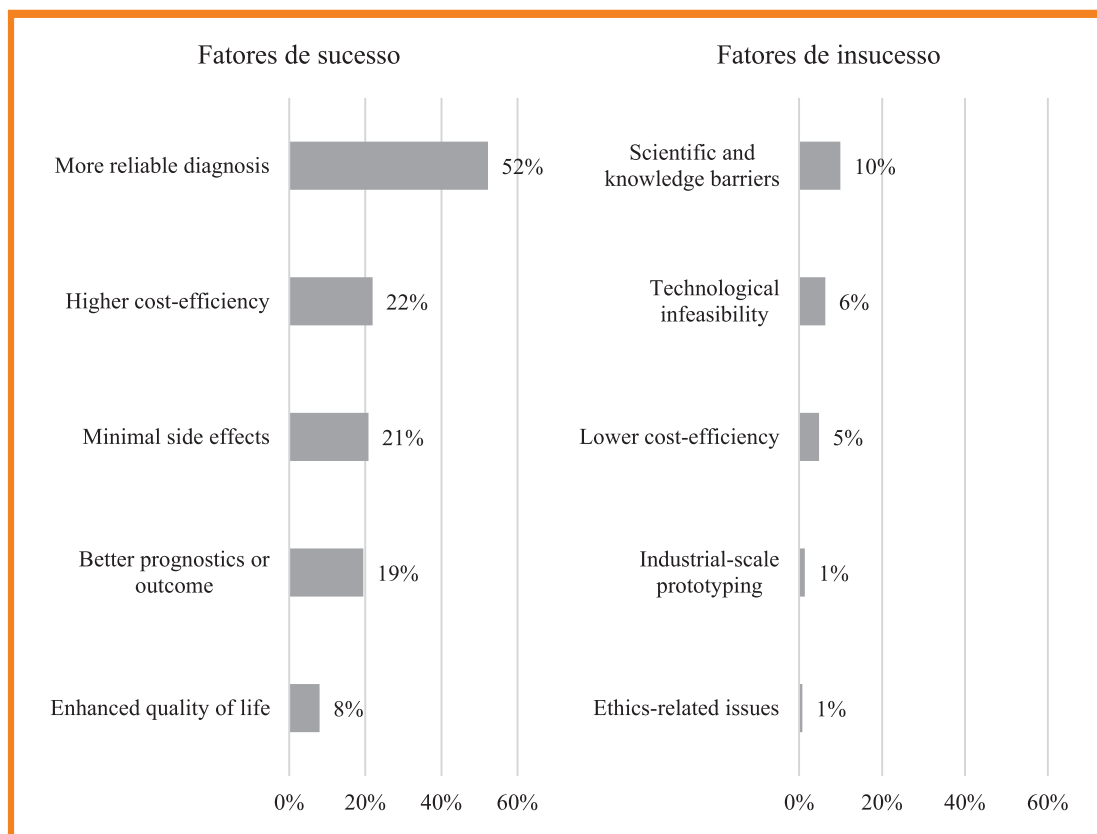
Figura 9: Razões para provável sucesso e insucesso de sistemas de tumor delivery no tratamento de câncer nos próximos trinta anos (2017-2047)



Assim como a imagem molecular, a tecnologia de biópsia líquida obteve destaque entre aquelas relacionadas ao diagnóstico do câncer nos próximos trinta anos. A Figura 10 apresenta os resultados. Para 52% dos especialistas, essa tecnologia seria capaz de

prover diagnósticos mais confiáveis para os médicos oncologistas. Entretanto, para 10% dos respondentes, existem barreiras científicas e de conhecimento que precisam ser superadas para que essa tecnologia tenha sucesso no futuro.

Figura 10: Razões para provável sucesso e insucesso de biópsia líquida no tratamento de câncer nos próximos trinta anos (2017-2047)



A seguir, a Figura 11 apresenta os resultados para a tecnologia de terapia celular. Assim como terapêuticas relacionadas a anticorpos e sistemas de tumor delivery, essa é uma tecnologia voltada para o tratamento do câncer. Segundo os especialistas, o principal fator para o provável sucesso dessa tecnologia é o melhor prognóstico ou resposta terapêutica (45%). Já o principal fator para o seu insucesso seriam as barreiras científicas e de conhecimento (16%).

A Figura 12 apresenta os resultados encontrados para a tecnologia de vacinas para câncer. Assim como as terapias anteriores, a principal razão para seu sucesso seria o melhor prognóstico ou resposta terapêutica (36%) e a principal razão para seu insucesso seriam as barreiras científicas e tecnológicas (22%).

Figura 11: Razões para provável sucesso e insucesso de terapias celulares no tratamento de câncer nos próximos trinta anos (2017-2047)

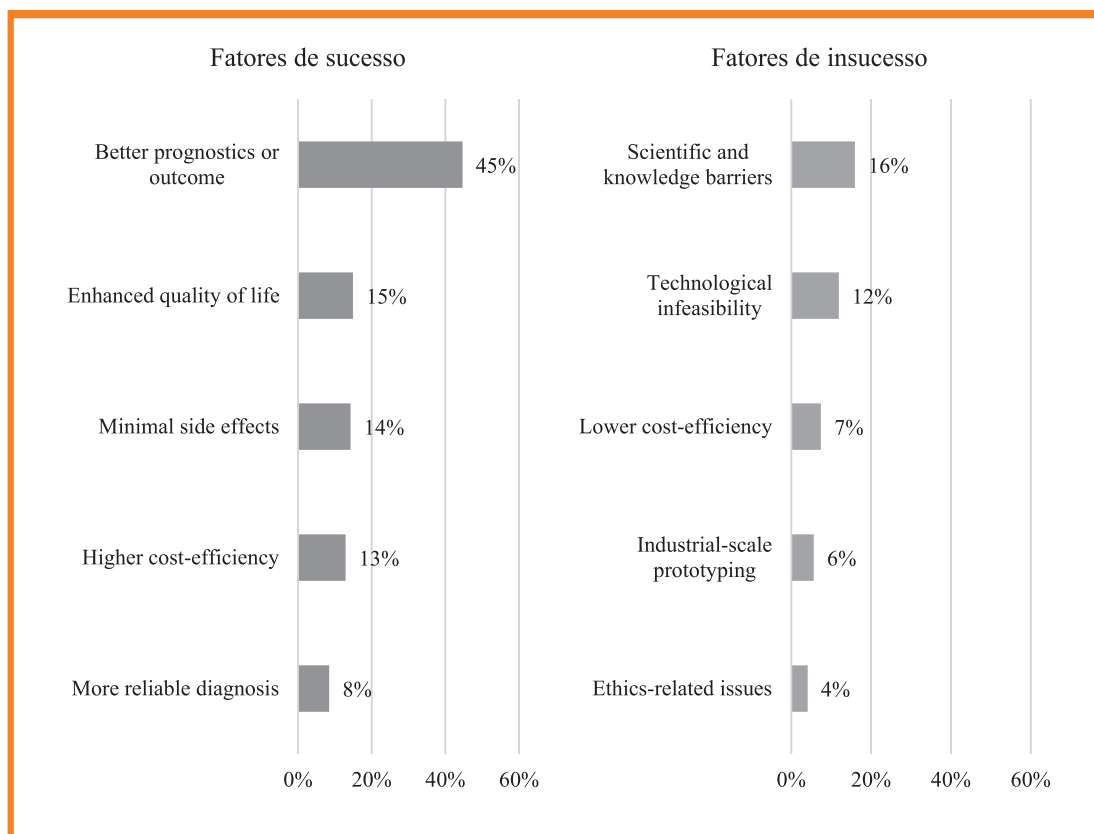
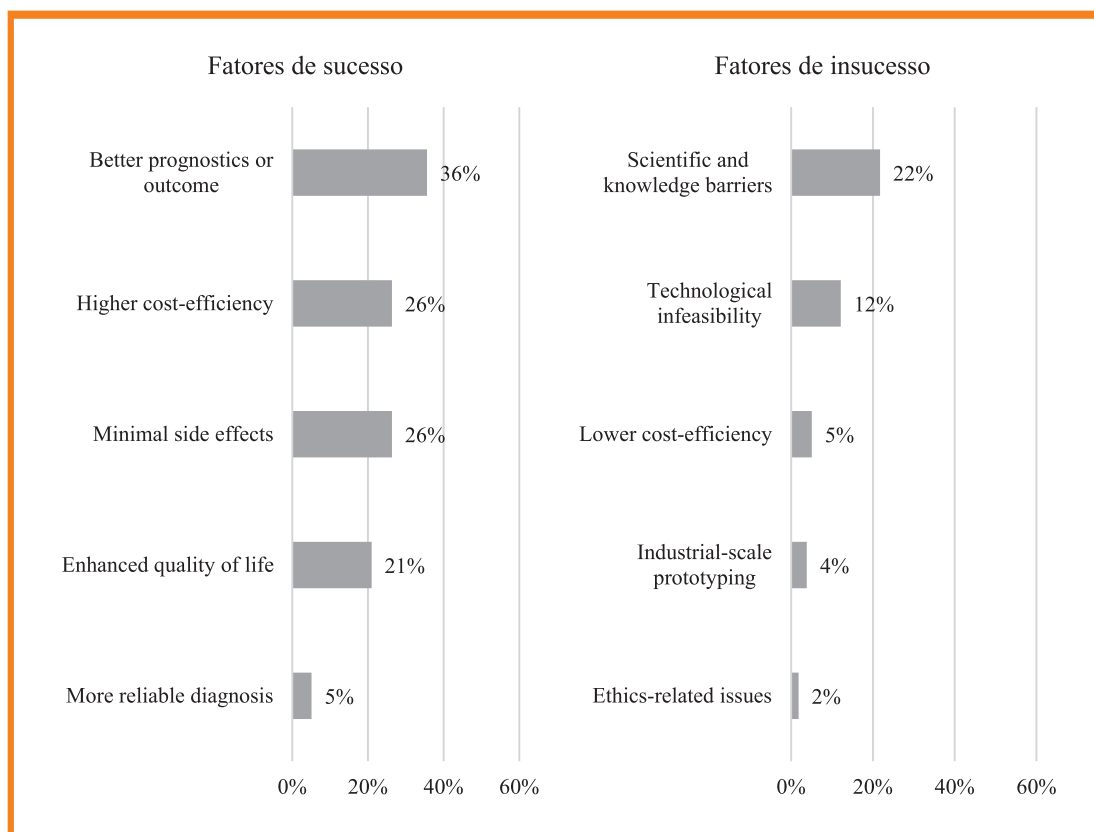


Figura 12: Razões para provável sucesso e insucesso de vacinas no tratamento de câncer nos próximos trinta anos (2017-2047)

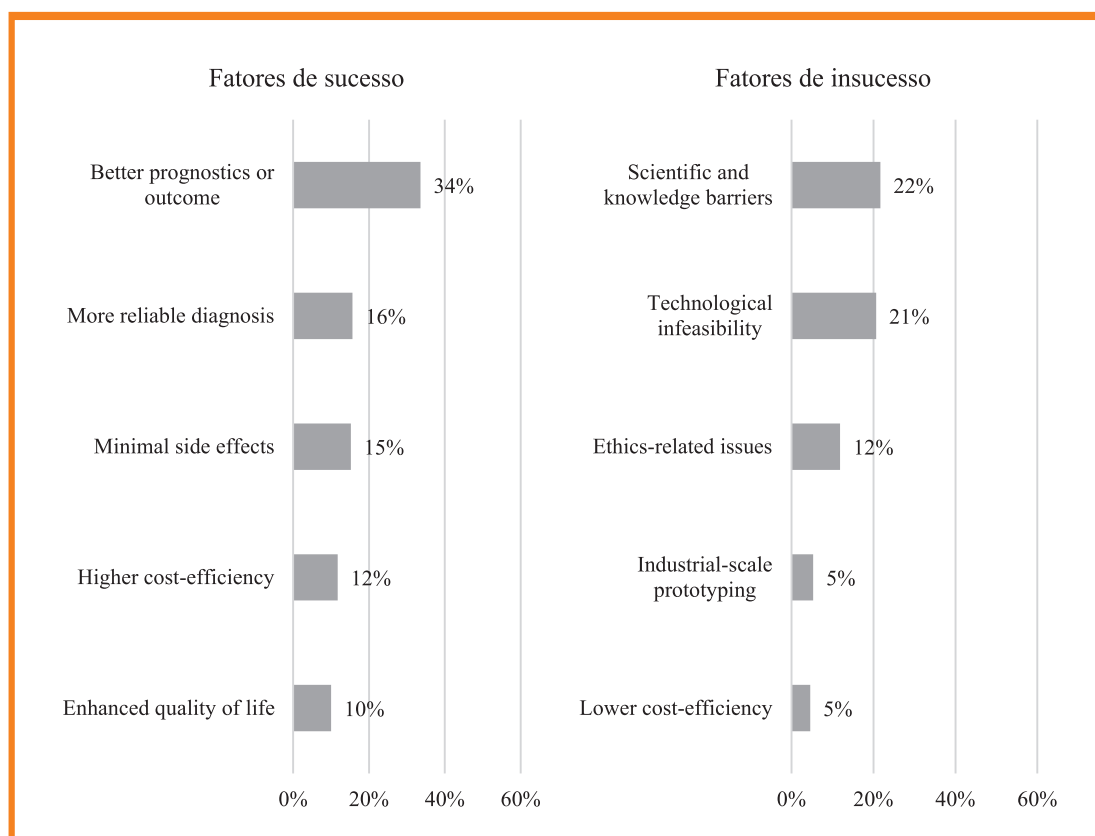


A Figura 13 apresenta os resultados para ferramentas de edição gênica. Assim como as tecnologias já apresentadas, o principal fator para seu provável sucesso seria a melhoria esperada no prognóstico ou resposta terapêutica (34%) e, para seu insucesso, as barreiras científicas e tecnológicas (22%). Diferentemente das tecnologias já analisadas, um número razoável de especialistas espera que edição gênica seja capaz de fornecer diagnósticos mais confiáveis (16%).

De forma geral, os resultados relacionados às tecnologias de edição gênica foram inesperados. Isso,

uma vez que se imaginou que os especialistas atribuiriam maior destaque à mesma. Para essa tecnologia, encontrou-se também o maior percentual de respondentes que apontou barreiras éticas como sendo fatores de insucesso para seu desenvolvimento. De fato, aspectos éticos relacionados à edição gênica são discutidos com certa frequência na literatura científica (e.g. DOUDNA, 2015). A possibilidade de inviabilidade tecnológica da edição gênica é um fator de insucesso para 21% dos especialistas – percentual consideravelmente superior ao observado nas tecnologias anteriores.

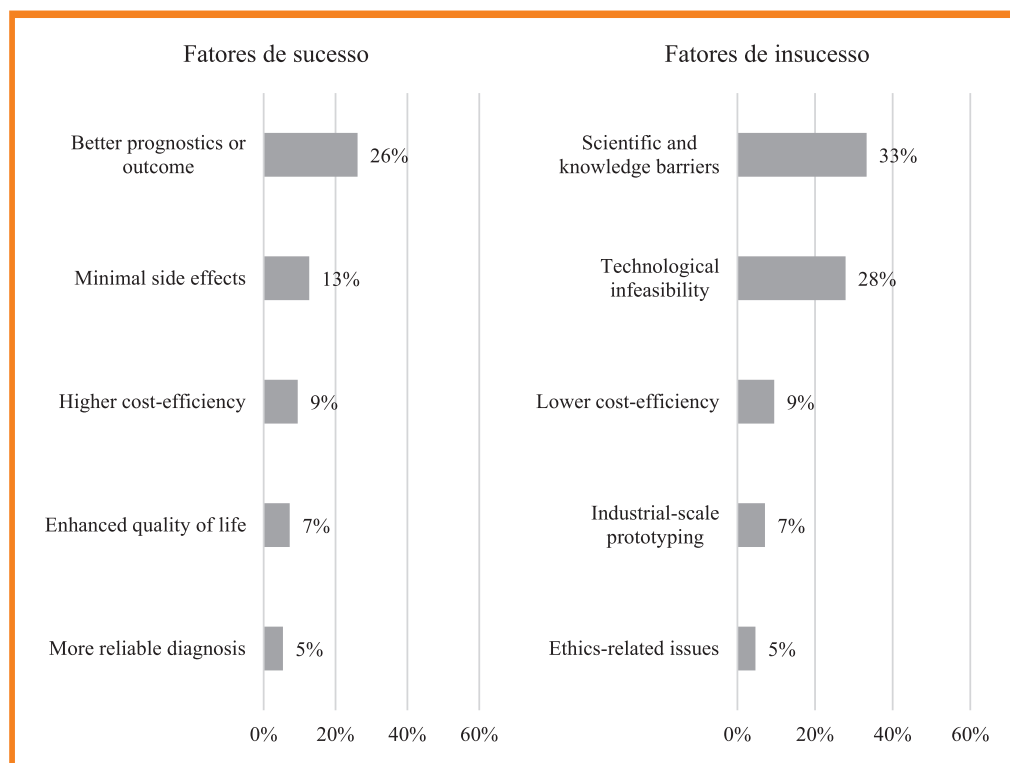
Figura 13: Razões para provável sucesso e insucesso de ferramentas de edição gênica no tratamento de câncer nos próximos trinta anos (2017-2047)



A seguir, apresentam-se os resultados das duas tecnologias para as quais os especialistas apontaram mais motivos para insucesso do que para sucesso: terapia de RNA e vírus oncolítico. A Figura 14 apresenta os resultados encontrados para a tecnologia de terapia de RNA. Também aqui o principal fator de insucesso relaciona-se às

barreiras científicas tecnológicas. Porém, com um percentual de resposta consideravelmente superior às demais tecnologias (33%). Ao mesmo tempo, o principal fator para seu possível sucesso, a melhoria no prognóstico ou resposta terapêutica do paciente, apresentou baixo percentual vis-à-vis as demais tecnologias (26%).

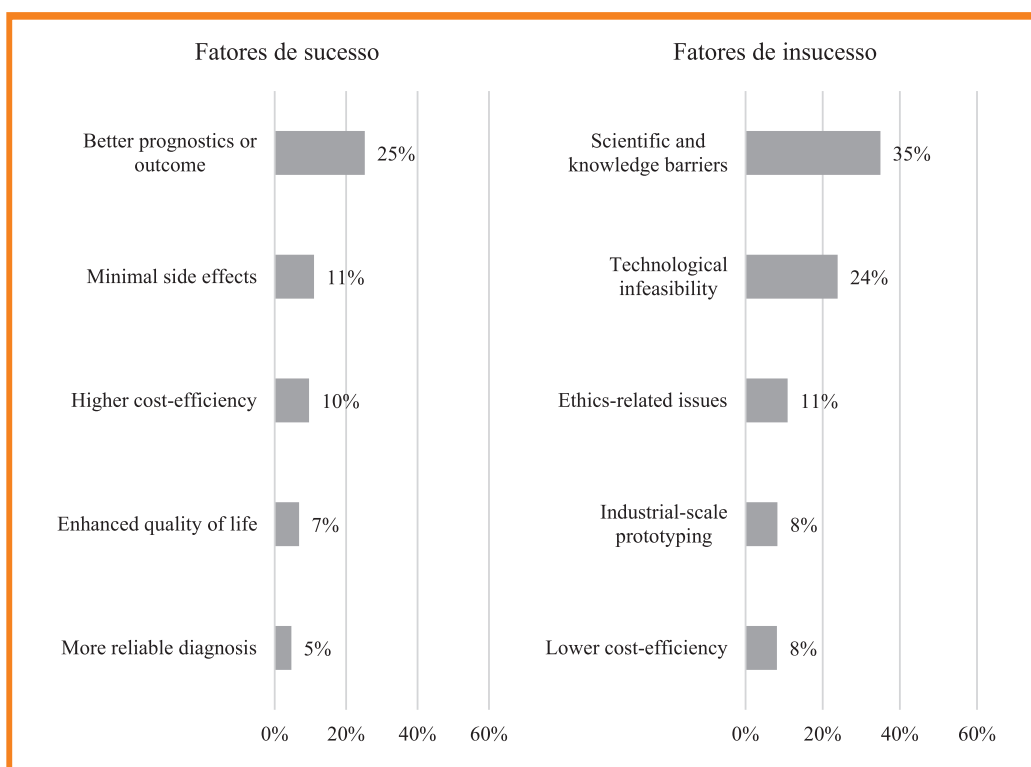
Figura 14: Razões para provável sucesso e insucesso de terapia de RNA no tratamento de câncer nos próximos trinta anos (2017-2047)



Finalmente, a Figura 15 apresenta os resultados para a tecnologia de vírus oncolítico, considerada pelos respondentes como menos provável de ser incorporada na atenção ao câncer nos próximos 30 anos. Essa é a tecnologia com maiores percentuais para o

principal fator de insucesso (35% para barreiras científicas e tecnológicas) e menores percentuais para o principal fator de sucesso (25% para a melhoria no prognóstico ou resposta terapêutica do paciente).

Figura 15: Razões para provável sucesso e insucesso de vírus oncolíticos no tratamento de câncer nos próximos trinta anos (2017-2047)



4- Considerações Finais

Este relatório apresentou os resultados de um web *survey* realizado com 1.348 especialistas com alto conhecimento em câncer, que apontaram suas expectativas acerca do futuro da atenção ao câncer. Os resultados permitem afirmar que existe uma forte expectativa de que a atenção ao câncer passe por uma revolução nas próximas três décadas. Contudo, os especialistas não esperam que essa doença seja passível de cura no horizonte indicado e que o tratamento se torne monoterapêutico. Custos de desenvolvimento são considerados as principais barreiras para o avanço no aperfeiçoamento de biofármacos radicalmente inovadores.

No que tange ao tratamento, o destaque foi dado às terapêuticas relacionadas a anticorpos e tumor delivery. Os fatores principais para o provável sucesso dessas tecnologias foram a melhoria no prognóstico e na resposta clínica dos pacientes. Por sua vez, imagem molecular e biópsia líquida foram as tecnologias diagnósticas mais bem avaliadas, especialmente porque se espera maior confiabilidade dos testes diagnósticos.

Considerando que as tecnologias com maior destaque são também aquelas com maior proximidade com a prática médica atual, ao resultados podem

refletir um certo viés de ancoragem (TVERSKY; KAHNEMAN, 1982). Assim, tecnologias relativamente mais recentes, como a edição gênica e terapias de RNA, foram consideradas com baixa probabilidade de sucesso. Resultado relacionado, especialmente, à existência de barreiras científicas e tecnológicas.

Entretanto, como sabido, tecnologias que se encontram nos estágios iniciais do seu ciclo de vida podem oferecer “janelas de oportunidades”¹⁵ para países em desenvolvimento (PEREZ, 2001; PEREZ; SOETE, 1988). E, assim, para organizações de pesquisa como a Fiocruz. A entrada em novos sistemas tecnológicos deve, desejavelmente, ser realizada ainda na chamada fase I, de introdução da nova tecnologia – a primeira fase do ciclo de vida de uma nova tecnologia em um contexto de revolução tecnológica¹⁶. Isso porque costuma-se admitir que, nessa fase, muito do conhecimento requerido para a entrada em novos sistemas tecnológicos é público, do tipo disponível em universidades, e que as habilidades exigidas para lidar com a novidade tecnológica precisam ser criadas na prática, em processos de aprendizado. Desse modo, os requisitos necessários para a entrada seriam, em uma primeira fase, relativamente baixos, passíveis de serem preenchidos também por organizações de países em desenvolvimento (PEREZ; SOETE, 1988).

¹⁵ Na fase de esgotamento de um paradigma tecnológico surgem, em um ambiente de revolução tecnológica, “janelas de oportunidades” criadas temporariamente pela transição tecnológica. Tais janelas constituem o surgimento de inovações radicais, sobretudo na fase inicial do ciclo de vida de uma tecnologia, cujo potencial, se aproveitado, pode levar a processos de catching up tecnológico. Isso, através da geração de toda uma sorte de inovações incrementais e criação de novas firmas, indústrias (ou rejuvenescimento das antigas) e novos mercados (PEREZ, 2001; PEREZ; SOETE, 1988).

¹⁶ O ciclo de vida de uma tecnologia, ou de sistemas tecnológicos, foi dividido pelos autores em quatro fases: introdução, crescimento inicial, crescimento final e maturidade (PEREZ; SOETE, 1988).

5- Referências bibliográficas

- ALIX-PANABIE`RES, C.; PANTEL, K. **Circulating tumor cells: Liquid biopsy of cancer** *Clinical Chemistry*, 2013.
- BANDAY, A. H.; JEELANI, S.; HRUBY, V. J. Cancer vaccine adjuvants – recent clinical progress and future perspectives. *Immunopharmacology and Immunotoxicology*, v. 37, n. 1, p. 1–11, 2015.
- BARATA, P.; SOOD, A. K.; HONG, D. S. **RNA-targeted therapeutics in cancer clinical trials: Current status and future directions** *Cancer Treatment Reviews*, 2016.
- BENJAMIN, R. et al. **TALEN gene editing takes aim on HIV** *Human Genetics*, 2016.
- BURNETT, J. C.; ROSSI, J. J. RNA-Based Therapeutics: Current Progress and Future Prospects. *Chemistry & Biology*, v. 19, n. 1, p. 60–71, 2012.
- CHIOCCA, E. A.; RABKIN, S. D. Oncolytic viruses and their application to cancer immunotherapy. *Cancer immunology research*, v. 2, n. 4, p. 295–300, 2014.
- COUPER, M. P.; MILLER, P. V. Web survey methods: Introduction. *Public Opinion Quarterly*, v. 72, n. 5, p. 831–835, 2008.
- CROWLEY, E. et al. **Liquid biopsy: Monitoring cancer-genetics in the blood** *Nature Reviews Clinical Oncology*, 2013.
- CYRANOSKI, D. **CRISPR gene-editing tested in a person for the first time** *Nature*, 2016.
- DOUDNA, J. **Perspective: Embryo editing needs scrutiny** *Nature*, 2015.
- EDIRIWICKREMA, A.; SALTZMAN, W. M. **Nanotherapy for Cancer: Targeting and Multifunctionality in the Future of Cancer Therapies** *ACS Biomaterials Science and Engineering*, 2015.
- ELGUNDI, Z. et al. The state-of-play and future of antibody therapeutics. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2016.
- FUKUHARA, H.; INO, Y.; TODO, T. **Oncolytic virus therapy: A new era of cancer treatment at dawn** *Cancer Science*, 2016.
- GAPSTUR, S. M.; THUN, M. J. Progress in the war on cancer. *Jama*, v. 303, n. 11, p. 1084–1085, 2010.
- GONZÁLEZ-ALBO, B.; BORDONS, M. Articles vs. proceedings papers: Do they differ in research relevance and impact? A case study in the Library and Information Science field. *Journal of Informetrics*, v. 5, n. 3, p. 369–381, 2011.
- HARRIS, M.; WINSHIP, I.; SPRIGGS, M. **Controversies and ethical issues in cancer-genetics clinics** *Lancet Oncology*, 2005.
- HEITZER, E.; ULZ, P.; GEIGL, J. B. **Circulating tumor DNA as a liquid biopsy for cancer** *Clinical Chemistry*, 2015.
- HUSSAIN, T.; NGUYEN, Q. T. **Molecular imaging for cancer diagnosis and surgery** *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2014.
- INSTITUTO ANTÔNIO HOUAISS DE LEXICOGRÁFIA. **Dicionário Houaiss da Língua Portuguesa**, 2005. (Nota técnica).
- KACZMAREK, J. C.; KOWALSKI, P. S.; ANDERSON, D. G. Advances in the delivery of RNA therapeutics: from concept to clinical reality. *Genome Medicine*, v. 9, n. 1, p. 60, 2017.
- KANAVOS, P. et al. **The role of funding and policies on innovation in cancer drug development** *cancer medical science*, 2010.
- KAPLOWITZ, M. D.; HADLOCK, T. D.; LEVINE, R. A comparison of web and mail survey response rates. *Public Opinion Quarterly*, v. 68, n. 1, p. 94–101, 2004.
- KARACA, F.; ÖNER, M. A. Scenarios of nanotechnology development and usage in Turkey. *Technological Forecasting and Social Change*, v. 91, p. 327–340, 2015.
- KAUFMAN, H. L.; KOHLHAPP, F. J.; ZLOZA, A. **Oncolytic viruses: A new class of immunotherapy drugs** *Nature Reviews Drug Discovery*, 2015.
- LANGER, R.; WEISSLEDER, R. Nanotechnology. *JAMA*, v. 313, n. 2, p. 135–136, 2015.
- LIU, J. K. H. **The history of monoclonal antibody development - Progress, remaining challenges and future innovations** *Annals of Medicine and Surgery*, 2014.
- MA, Y. Y. et al. **Molecular imaging of cancer with nanoparticle-based theranostic probes** *Contrast Media and Molecular Imaging*, 2017.
- MICHALSKI, M. H.; CHEN, X. **Molecular imaging in cancer treatment** *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2011.
- MOTA, F.; CASSIOLATO, J.; GADELHA, C. Futuro da pesquisa , desenvolvimento tecnológico e produção industrial de biofarmacêuticos no Brasil. *Rev Eletron de Comun Inf Inov Saúde*, v. 8, n. 4, p. 461–477, 2014.
- OTT, P. A. et al. An immunogenic personal neoantigen vaccine for patients with melanoma. *Nature*, v. 547, n. 7662, p. 217–221, 2017.
- PAGEL, J. M.; WEST, H. (JACK). Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-Cell Therapy. *JAMA Oncology*, v. 3, n. 11, p. 2017, 2017.
- PATEL, M. R.; KRATZKE, R. A. **Oncolytic virus therapy for cancer: The first wave of translational clinical trials** *Translational Research*, 2013.
- PEREZ, C. Technological change and opportunities for development as a moving target. *CEPAL Review*, n. 75, p. 109–130, 2001.
- PEREZ, C.; SOETE, L. **Catching up in technology: entry barriers and windows of opportunity** *Technical change and economic theory*, 1988.
- PETERS, C.; BROWN, S. Antibody-drug conjugates as novel anti-cancer chemotherapeutics. *Bioscience Reports*, v. 35, n. 4, p. e00225–e00225, 2015.
- PILLAI, G.; CEBALLOS-CORONEL, M. L. Science and technology of the emerging nanomedicines in cancer therapy: A primer for physicians and pharmacists. *SAGE Open Medicine*, v. 1, p. 205031211351375, 2013.
- REICHERT, J. M.; DHIMOLEA, E. **The future of antibodies as cancer drugs** *Drug Discovery Today*, 2012.
- SAADATPOUR, Z. et al. Molecular imaging and cancer gene therapy. *Cancer Gene Therapy*, 2016.

SAHIN, U. et al. Personalized RNA mutanome vaccines mobilize poly-specific therapeutic immunity against cancer. **Nature**, v. 547, n. 7662, p. 222–226, 2017.

SÁNCHEZ-RIVERA, F. J.; JACKS, T. Applications of the CRISPR–Cas9 system in cancer biology. **Nature Reviews Cancer**, v. 15, n. 7, p. 387–395, 2015.

SAUERMAN, H.; ROACH, M. Increasing web survey response rates in innovation research: An experimental study of static and dynamic contact design features. **Research Policy**, v. 42, n. 1, p. 273–286, 2013.

SCHROEDER, A. et al. **Treating metastatic cancer with nanotechnology** *Nature Reviews Cancer*, 2012.

SHAIKH, M. H. et al. **Can gene editing and silencing technologies play a role in the treatment of head and neck cancer?** *Oral Oncology*, 2017.

SLIWKOWSKI, M. X.; MELLMAN, I. Antibody Therapeutics in Cancer. **Science**, v. 341, n. 6151, p. 1192–1198, 2013.

STRIMBU, K.; TAVEL, J. A. What are Biomarkers? **Curr Opin HIV AIDS**, v. 5, n. 6, p. 463–466, 2011.

TANGUAY, J. Adjuvant therapy. **Medicine**, v. 44, n. 1, p. 39–41, 2015.

TICHY, G. The over-optimism among experts in assessment and foresight. **Technological Forecasting and Social Change**, v. 71, n. 4, p. 341–363, 2004.

TVERSKY, A.; KAHNEMAN, D. Judgment under uncertainty: heuristics and biases. **Science**, v. 185, n. 4157, p. 1124–1131, 1982.

VONDERHEIDE, R. H.; NATHANSON, K. L. **Immunotherapy at Large: The road to personalized cancer vaccines** *Nature Medicine*, 2013.

WEISSLEDER, R. Molecular Imaging in Cancer. **Science**, v. 312, n. 5777, p. 1168–1171, 2006.

XU, X. et al. **Cancer nanomedicine: From targeted delivery to combination therapy** *Trends in Molecular Medicine*, 2015.

YI, L.; LI, J. **CRISPR-Cas9 therapeutics in cancer: promising strategies and present challenges** *Biochimica et Biophysica Acta - Reviews on Cancer*, 2016.

YODA, T. Perceptions of domain experts on impact of foresight on policy making: The case of Japan. **Technological Forecasting and Social Change**, v. 78, n. 3, p. 431–447, 2011.

relatórios de pesquisa

Apêndice

Apêndice A – Instrumento de coleta da pesquisa

1. Please indicate your knowledge level on cancer

- ☐ I have no knowledge
- ☐ I have some knowledge
- ☐ I have a moderate knowledge
- ☐ I have a high knowledge

2. What is your profession?

- ☐ Professor or Researcher
- ☐ Clinical Physician
- ☐ Surgeon
- ☐ Industry Employee
- ☐ Other (please specify)

3. Will all cancers likely to be cured before 2047?

- ☐ Highly likely
- ☐ Likely
- ☐ Somewhat likely
- ☐ Unlikely
- ☐ Unknown

4. From the following technologies, please indicate those who will likely be more important in cancer care before 2047:

	Highly likely	Likely	Somewhat likely	Unlikely
Cancer vaccines				
Cell therapies				
Gene-editing tools (CRISPR, TALEN, etc.)				
Liquid biopsy				
Molecular imaging				
Tumor delivery (drugs, genes, RNA, etc.)				
Oncolytic virus				
RNA therapies				
Antibodies-related Therapeutics				
Other (please specify)				

5. Why do you think those technologies will likely be important for cancer care before 2047? You can choose more than one option.

	Higher cost- efficiency	More reliable diagnosis	Minimal side effects	Better prognostics or outcome	Enhanced quality of life
Cancer vaccines					
Cell therapies					
Gene-editing tools (CRISPR, TALEN, etc.)					
Liquid biopsy					
Molecular imaging					
Tumor delivery (drugs, genes, RNA, etc.)					
Oncolytic virus					
RNA therapies					
Antibodies- related Therapeutics					
Other (please specify)					

6. Why do you think those technologies will not likely be important for cancer care before 2047? You can choose more than one option.

	Lower cost-efficiency	Technological infeasibility	Scientific and knowledge barriers	Ethics-related issues	Industrial-scale prototyping
Cancer vaccines					
Cell therapies					
Gene-editing tools (CRISPR, TALEN, etc.)					
Liquid biopsy					
Molecular imaging					
Tumor delivery (drugs, genes, RNA, etc.)					
Oncolytic virus					
RNA therapies					
Antibodies-related Therapeutics					
Other (please specify)					

7. What are the main barriers for the development of radically new biopharmaceuticals for cancer care?

	Very important	Important	Moderately Important	Slightly Important	Not Important
Regulatory barriers					
Knowledge barriers					
Ethical barriers					
Technical and/or technological barriers					
Development cost					

Considering cancer treatments thirty years ahead (2018-2047), please indicate your expectations regarding the following assumptions about the future.

8. Future cancer treatments will probably be monotherapeutical.

- ☐ Highly likely, before 2047
- ☐ Highly likely, after 2047
- ☐ Likely, before 2047
- ☐ Likely, after 2047
- ☐ Somewhat likely, before 2047
- ☐ Somewhat likely, after 2047
- ☐ Unlikely
- ☐ Unknown

9. Oncology will probably face a revolution after the approval of therapies using new biotechnology tools (gene-editing tools, liquid biopsy, cell therapies, vaccines, oncolytic virus, molecular imaging, antibodies-related therapeutics, RNA therapies and tumor delivery)

- ☐ Highly likely, before 2047
- ☐ Highly likely, after 2047
- ☐ Likely, before 2047
- ☐ Likely, after 2047
- ☐ Somewhat likely, before 2047
- ☐ Somewhat likely, after 2047
- ☐ Unlikely
- ☐ Unknown

Apêndice B – Sumário de resultados do web survey

1)

Please indicate your knowledge level on cancer treatments

Answer Choices	Responses	
I have no knowledge	1,08%	26
I have some knowledge	14,16%	341
I have a moderate knowledge	28,78%	693
I have a high knowledge	55,98%	1348
Answered		2408
Skipped		0

2)

What is your profession?

Answer Choices	Responses	
Professor or Researcher	71,58%	1713
Clinical Physician	13,46%	322
Surgeon	6,60%	158
Industry Employee	0,92%	22
Other (please specify)	7,44%	178
Answered		2393
Skipped		15

3)

Will all cancers likely to be cured before 2047?

Answer Choices	Responses	
Highly likely	5,49%	128
Likely	11,97%	279
Somewhat likely	21,88%	510
Unlikely	55,21%	1287
Unknown	5,45%	127
	Answered	2331
	Skipped	77

4)

From the following technologies, please indicate those who will likely be more important in cancer care before 2047

	Highly likely		Likely		Somewhat likely		Unlikely	
Cancer vaccines	33,25%	695	39,57%	827	21,67%	453	5,50%	115
Cell therapies	34,52%	708	41,10%	843	20,33%	417	4,05%	83
Gene-editing tools (CRISPR, TALEN, etc.)	29,71%	613	36,98%	763	26,37%	544	6,93%	143
Liquid biopsy	38,64%	781	35,38%	715	19,40%	392	6,58%	133
Molecular imaging	44,09%	899	37,22%	759	16,14%	329	2,55%	52
Tumor delivery (drugs, genes, RNA, etc.)	41,43%	863	41,57%	866	14,64%	305	2,35%	49
Oncolytic virus	13,58%	273	35,22%	708	38,71%	778	12,49%	251
RNA therapies	14,13%	284	37,16%	747	38,11%	766	10,60%	213
Antibodies-related therapeutics	47,89%	988	36,50%	753	13,23%	273	2,38%	49
Other (please specify)								
	Answered		2159		Skipped		249	

5)

Why do you think those technologies will likely be important for cancer care before 2047? You can choose more than one option

	Higher cost-efficiency		More reliable diagnosis		Minimal side effects		Better prognostics or outcome		Enhanced quality of life	
Cancer vaccines	39,10%	511	8,88%	116	39,79%	520	48,36%	632	32,13%	420
Cell therapies	17,65%	224	14,26%	181	22,93%	291	63,04%	800	23,88%	303
Gene-editing tools (CRISPR, TALEN, etc.)	22,04%	244	24,84%	275	25,75%	285	53,12%	588	18,34%	203
Liquid biopsy	27,46%	355	70,53%	912	28,31%	366	27,07%	350	11,60%	150
Molecular imaging	16,37%	232	76,08%	1078	20,82%	295	26,67%	378	8,89%	126
Tumor delivery (drugs, genes, RNA, etc.)	23,75%	342	12,78%	184	37,29%	537	54,17%	780	25,00%	360
Oncolytic virus	23,61%	183	12,77%	99	26,45%	205	57,94%	449	18,06%	140
RNA therapies	23,05%	186	15,12%	122	30,61%	247	57,74%	466	19,45%	157
Antibodies-related therapeutics	25,78%	380	13,09%	193	29,85%	440	63,30%	933	31,41%	463
Any other reason? (please specify)										

Answered 1891

Skipped 517

6)

Why do you think those technologies will not likely be important for cancer care before 2047? You can choose more than one option

	Lower cost-efficiency		Technological infeasibility		Scientific and knowledge barriers		Ethics-related issues		Industrial-scale prototyping	
Cancer vaccines	14,05%	67	34,17%	163	59,75%	285	7,34%	53	11,74%	56
Cell therapies	23,42%	100	37,47%	160	49,65%	212	14,52%	26	20,14%	86
Gene-editing tools (CRISPR, TALEN, etc.)	12,56%	75	45,73%	273	48,91%	292	30,32%	18	15,41%	92
Liquid biopsy	21,12%	83	29,77%	117	49,62%	195	5,34%	12	8,65%	34
Molecular imaging	29,79%	87	34,93%	102	43,15%	126	1,03%	3	10,96%	32
Tumor delivery (drugs, genes, RNA, etc.)	17,06%	51	44,15%	132	48,83%	146	8,03%	24	15,38%	46
Oncolytic virus	12,10%	103	37,37%	318	53,23%	453	21,74%	86	14,34%	122
RNA therapies	14,93%	122	43,45%	355	54,71%	447	8,32%	8	11,63%	95
Antibodies-related therapeutics	32,55%	83	25,88%	66	41,96%	107	2,75%	7	17,65%	45
Any other reason? (please specify)										
Answered									1384	
Skipped									1024	

7)

What are the main barriers for the development of radically new biopharmaceuticals for cancer care?

	Very important		Important		Moderately Important		Slightly Important		Not Important	
Regulatory barriers	28,84%	528	35,88%	657	22,45%	411	9,72%	178	3,11%	57
Knowledge barriers	45,51%	846	37,82%	703	12,64%	235	2,90%	54	1,13%	21
Ethical barriers	19,08%	349	31,16%	570	27,88%	510	16,02%	293	5,85%	107
Technical and/or technological barriers	36,96%	687	41,80%	777	15,81%	294	4,46%	83	0,97%	18
Development cost	60,00%	1119	25,74%	480	10,29%	192	3,00%	56	0,97%	18
Answered									1899	
Skipped									509	

8)

Future cancer treatments will probably be monotherapeutical

Answer Choices	Responses	
Highly likely, before 2047	5,93%	112
Highly likely, after 2047	4,02%	76
Likely, before 2047	8,57%	162
Likely, after 2047	4,18%	79
Somewhat likely, before 2047	9,52%	180
Somewhat likely, after 2047	6,19%	117
Unlikely	55,61%	1051
Unknown	5,98%	113
Answered		1890
Skipped		518

9)

Oncology will probably face a revolution after the approval of therapies using new biotechnology tools (gene-editing tools, liquid biopsy, cell therapies, vaccines, oncolytic virus, molecular imaging, antibodies-related therapeutics, RNA therapies and tumor delivery)

Answer Choices	Responses	
Highly likely, before 2047	34,45%	649
Highly likely, after 2047	6,95%	131
Likely, before 2047	24,95%	470
Likely, after 2047	5,84%	110
Somewhat likely, before 2047	14,01%	264
Somewhat likely, after 2047	5,57%	105
Unlikely	4,78%	90
Unknown	3,45%	65
Answered		1884
Skipped		524