

**UNICAMP**



# Data sharing

*Iscia Lopes-Cendes, M.D., Ph.D.*

**Professor of Medical Genetics and Genomic Medicine  
Head, Laboratory of Molecular Genetics  
School of Medical Sciences  
University of Campinas – UNICAMP  
Campinas, SP, BRAZIL**

*icendes@unicamp.br*

# **Disclosures**

- **Research Funds:**
  - Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo (**FAPESP**), **BRAZIL**
  - Conselho Nacional de Pesquisa (**CNPq**), **BRAZIL**.

# Precision Medicine

## Current medical practice

Physicians use expert background, experience and judgment to diagnose and prescribe.



## Precision medicine

Use massive data network that aggregates and analyzes information from LARGE patient cohorts, healthy populations, experimental organisms – and reaches toward disease mechanisms leading to precise diagnosis and treatment for each individual

# Precision Medicine: KEY WORDS

- Diverse data types in large cohorts: *-omics, imaging (e.g., brain activity, longitudinal MRI), population studies, environmental exposures*: **BIG DATA**
- Use of *wearable sensors (biosensors)*: **DIGITAL HEALTH**
- Development of new data acquisition protocols, aggregation, integration and analysis: **DATA SCIENCE**
- Challenges in data storage, security, selective access, sorting, visualization and **sharing**: **OPEN SCIENCE**

2012-2015

## Exome sequencing makes medical genomics a reality

Leslie G Biesecker

New disease loci



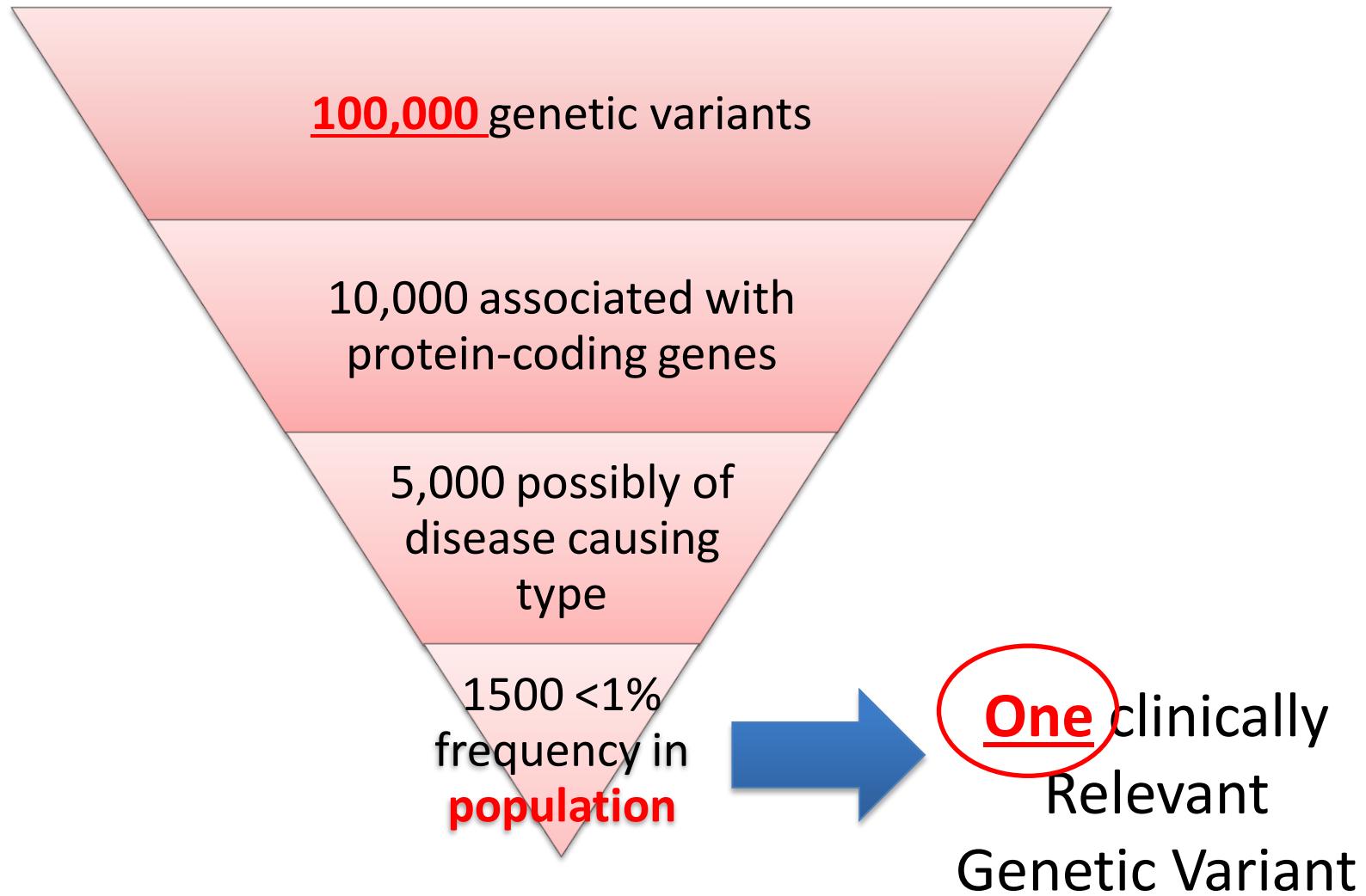
ORIGINAL ARTICLE

### Clinical application of exome sequencing in undiagnosed genetic conditions

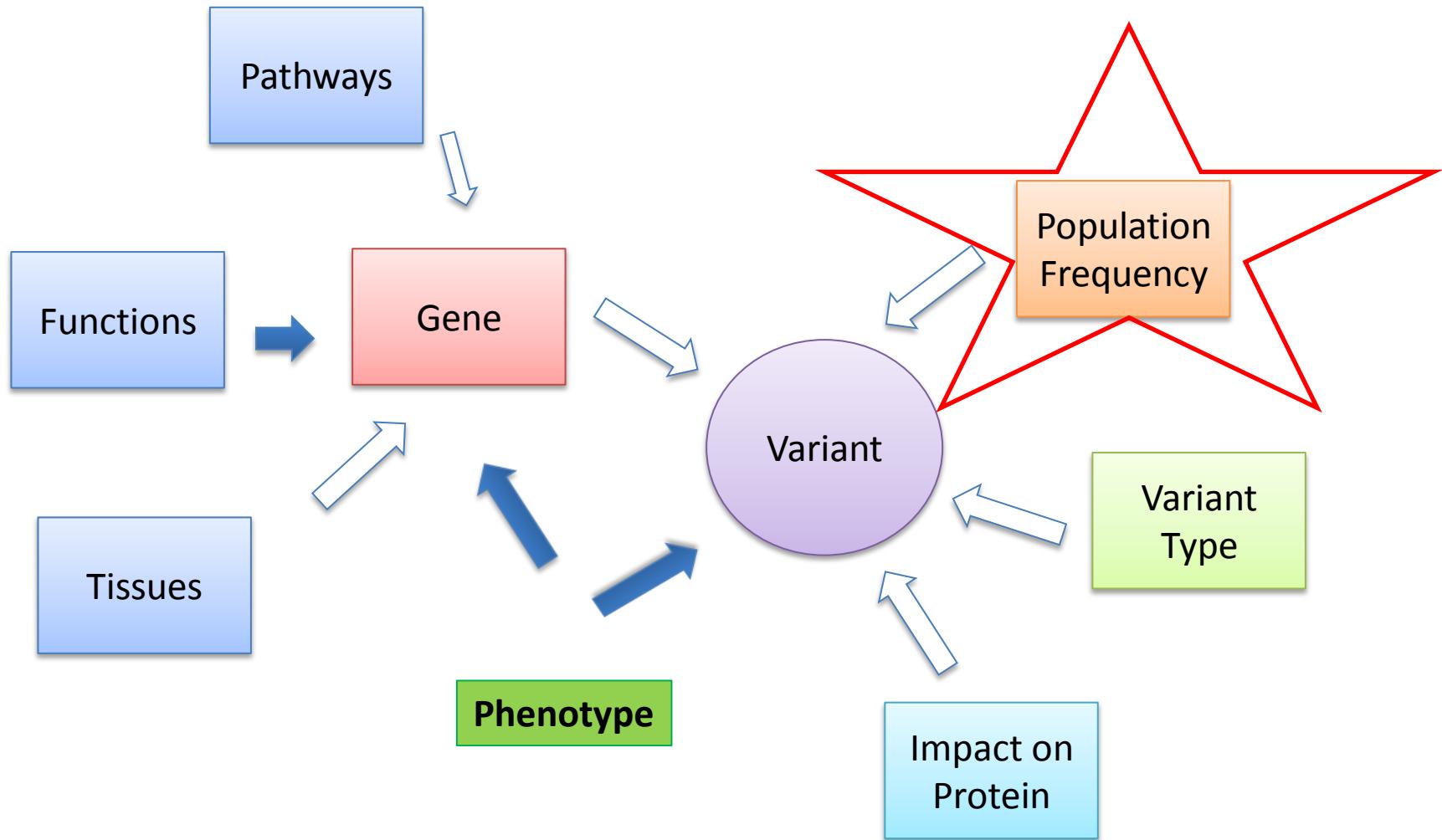
Anna C Need,<sup>1</sup> Vandana Shashi,<sup>2</sup> Yuki Hitomi,<sup>1</sup> Kelly Schoch,<sup>2</sup>  
Kevin V Shianna,<sup>1</sup> Marie T McDonald,<sup>2</sup> Miriam H Meisler,<sup>3</sup> David B Goldstein<sup>1,4</sup>



# Discovering Disease-Causing Genetic Variants (WES)



# Genomic tests: knowledge required

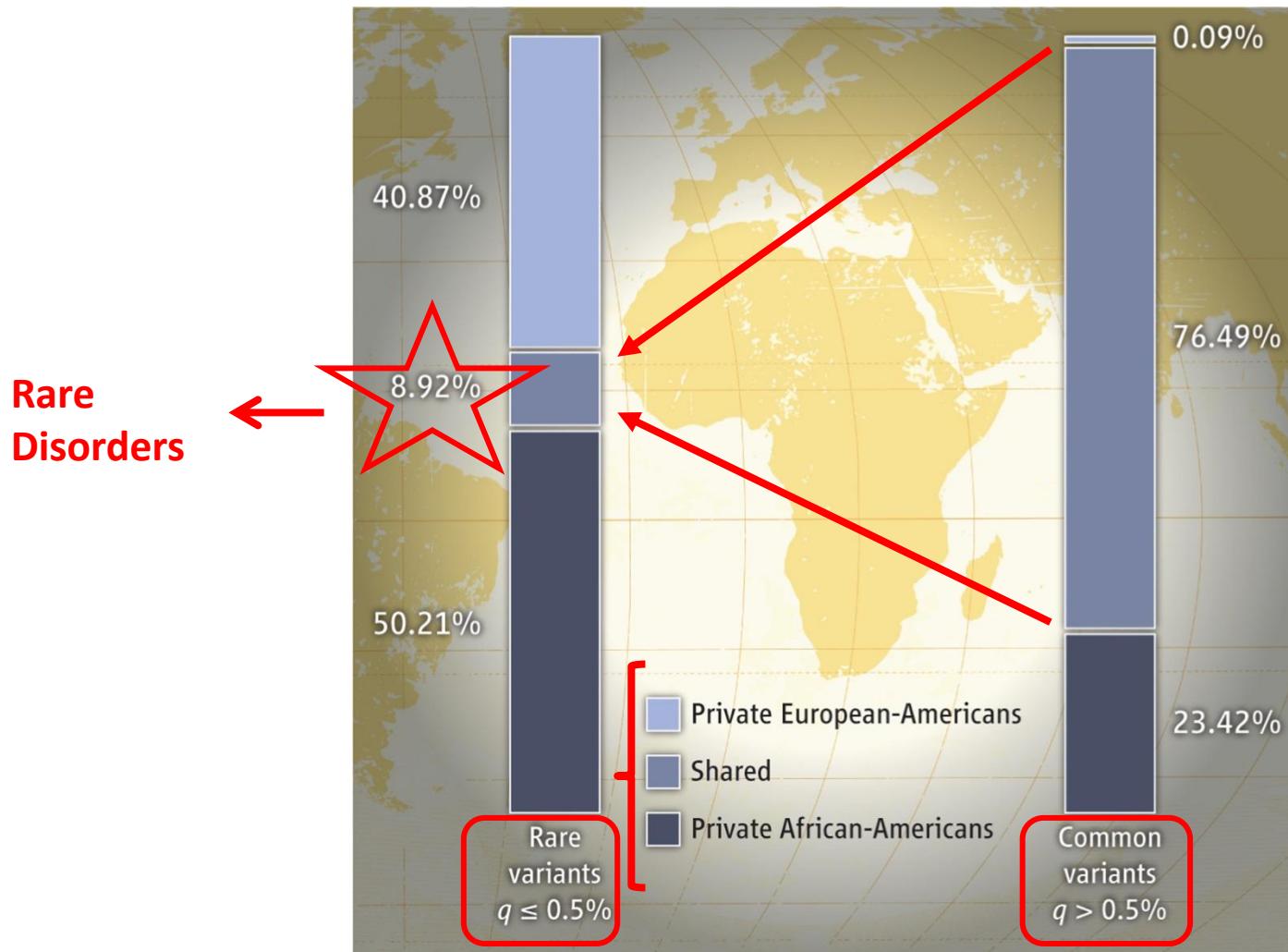


# Population context of a variant

## Interpretation (Population)



## Human genetic variation. Proportion of shared and unshared (private) variants between the African-American and the European-American populations [data from (1)].



Ferran Casals, and Jaume Bertranpetti Science  
2012;337:39-40



# ACMG Classification

© American College of Medical Genetics and Genomics

ACMG STANDARDS AND GUIDELINES

Genetics  
inMedicine

Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology

- **Pathogenic variant**
- **Likely pathogenic variant**
- **Variant of uncertain significance (VUS)**
- **Likely benign variant**
- **Benign variant**

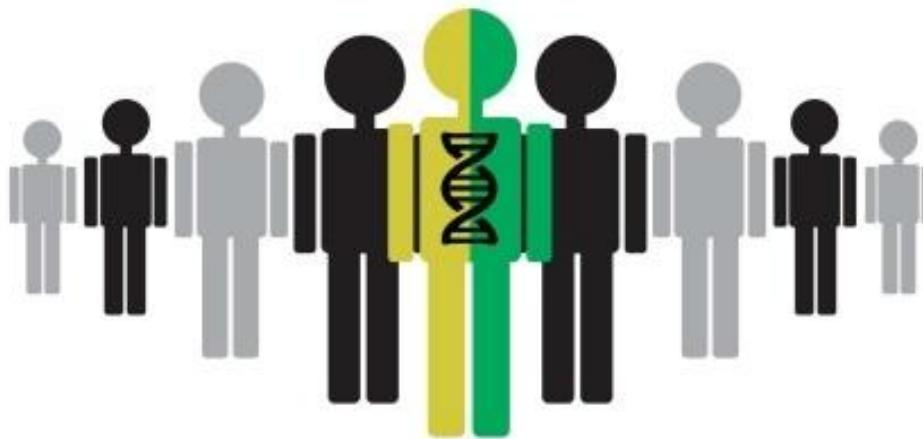
Sue Richards, PhD<sup>1</sup>, Nazneen Aziz, PhD<sup>2,16</sup>, Sherri Bale, PhD<sup>3</sup>, David Bick, MD<sup>4</sup>, Soma Das, PhD<sup>5</sup>, Julie Gastier-Foster, PhD<sup>6,7,8</sup>, Wayne W. Grody, MD, PhD<sup>9,10,11</sup>, Madhuri Hegde, PhD<sup>12</sup>, Elaine Lyon, PhD<sup>13</sup>, Elaine Spector, PhD<sup>14</sup>, Karl Voelkerding, MD<sup>13</sup> and Heidi L. Rehm, PhD<sup>15</sup>, on behalf of the ACMG Laboratory Quality Assurance Committee

2015

|                                   | Strong   | Supporting   | Supporting   | Moderate   | Strong   | Very strong  |
|-----------------------------------|--|--|--|--|--|--|
| Population data                   | MAF is too high for disorder BA1/BS1 OR observation in controls inconsistent with disease penetrance BS2 |  |  | Absent in population databases PM2   | Prevalence in affecteds statistically increased over controls PS4      |  |
| Computational and predictive data |  | <p>Multiple lines of computational evidence suggest no impact on gene /gene product BP4</p> <p>Missense in gene where only truncating cause disease BP1</p> <p>Silent variant with non predicted splice impact BP7</p> <p>In-frame indels in repeat w/out known function BP3</p> | <p>Multiple lines of computational evidence support a deleterious effect on the gene /gene product PP3</p> | <p>Novel missense change at an amino acid residue where a different pathogenic missense change has been seen before PM5</p> <p>Protein length changing variant PM4</p> | <p>Same amino acid change as an established pathogenic variant PS1</p> | <p>Predicted null variant in a gene where LOF is a known mechanism of disease PVS1</p> |
| Functional data                   | Well-established functional studies show no deleterious effect BS3                                       |  | Missense in gene with low rate of benign missense variants and path. missenses common PP2                  | Mutational hot spot or well-studied functional domain without benign variation PM1   | Well-established functional studies show a deleterious effect PS3      |  |
| Segregation data                  | Nonsegregation with disease BS4  |  | Cosegregation with disease in multiple affected family members PP1   | Increased segregation data →   |  |  |
| De novo data                      |  |  |  | De novo (without paternity & maternity confirmed) PM6  | De novo (paternity and maternity confirmed) PS2                        |  |
| Allelic data                      |  | <p>Observed in trans with a dominant variant BP2</p> <p>Observed in cis with a pathogenic variant BP2</p>  |  | For recessive disorders, detected in trans with a pathogenic variant PM3   |  |  |
| Other database                    |  | Reputable source w/out shared data = benign BP6  | Reputable source = pathogenic PPS  |  |  |  |
| Other data                        |  | Found in case with an alternate cause BP5  | Patient's phenotype or FH highly specific for gene PP4   |  |  |  |



# BIPMed - Brazilian Initiative on Precision Medicine



**BIPMed** Brazilian Initiative on **PRECISION MEDICINE**

[www.bipmed.org](http://www.bipmed.org)



# Data Sharing

Voz WiFi 10:38

Data Sharing bipmed.org

BIPMed PRECISION MEDICINE

## Data Sharing

Want to access or share data with BIPMed?

## Accessing Data from BIPMed

Please, check the Rules for Data Access ([english](#), [portuguese](#) or [spanish](#) version), fill out the Research Data Use Agreement ([english](#), [portuguese](#) or [spanish](#) version) and contact us for further details.

Voz WiFi 10:39

BIPMed PRECISION MEDICINE

## Sharing Data with BIPMed

Please, fill out the Agreement for Data Deposit into BIPMed Public Genomic Database file ([english](#), [portuguese](#) or [spanish](#) version) and contact us for further details.

You will need a Research Consent Form for each patient that agrees to participate in your project. Please, see a model of the Research Consent Form ([english](#), [portuguese](#) or [spanish](#) version).

Social media sharing icons: RSS, Email, Facebook, GitHub, Twitter.

**To accelerate progress in human health**  
by helping to establish a common framework of harmonized approaches to enable effective and responsible sharing of genomic and clinical data, and by catalyzing data sharing projects that drive and demonstrate the value of data sharing



**Developing documents, products and supporting projects aiming to foster data-sharing**

**2014**

# ***Framework for Responsible Sharing of Genomic and Health-Related Data***



Global Alliance  
for Genomics & Health

The *Framework* is currently available in 12 languages. Thank you to all the volunteers!

- |              |  |
|--------------|--|
| • Arabic     | إطار لتبادل مسؤول للمعلومات الجينومية والمتصلة بالصحة  |
| • Chinese    | 基因组学与健康相关数据负责任的共享框架  |
| • French     | Cadre pour un partage responsable des données génomiques et des données de santé                     |
| • Greek      | Πλαίσιο για την Υπεύθυνη Κοινοχρησία Γονιδιωματικών και άλλων Ιατρικών Δεδομένων                     |
| • Japanese   | ゲノム及び健康関連データの責任ある共有に関する枠組み   |
| → Portuguese | Framework para Compartilhamento Responsável de Dados Genômicos e Relacionados à Saúde                |
| → Spanish    | Marco de actuación para el uso compartido responsable de datos genómicos y relativos a la salud      |
| • German     | Rahmenkonzept für die verantwortungsvolle Datenweitergabe genomischer und gesundheitsbezogener Daten |
| • Hindi      | [No se puede mostrar la imagen.]   |

## Demonstration Projects – Knowledge Exchanges



Beacon Project

The **Beacon Project** is an open web service that tests the willingness of international sites to share genetic data. It is being implemented on the websites of the world's top genomic research organizations.



Matchmaker Exchange

**Matchmaker Exchange** is a federated network of databases whose goal is to find genetic causes of rare diseases by matching similar phenotypic and genotypic profiles.



Cancer Gene Trust

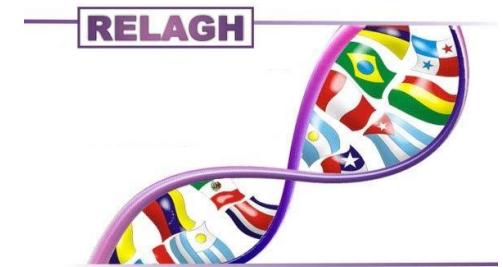
The **BRCA Exchange (Challenge)** aims to advance understanding of the genetic basis of breast cancer and other cancers by pooling data on BRCA genetic variants from around the world, bringing together information on sequence variation, phenotype and scientific evidence. Improved understanding of genetic variation in these genes has the potential to improve patient diagnoses and prevention of disease.

An emerging initiative in **Somatic Cancer** proposes to aggregate somatic cancer mutation data and some clinical data in order to improve the genomic landscape of actionability in some cancers and to enable greater personalized clinical care for individuals with rare cancer mutations.



# Latin American Database of Genetic Variation (LatinGen)

[www.latingen.org](http://www.latingen.org)



**Supported by RELAGH:**

**Rede Latino Americana de Genética Humana  
Red Latino Americana de Genetica Humana**

**ELAG – May 12, 2017**

# LatinGen

- **AIM:** To support data-sharing in Latin America by fostering collaboration and integration among projects in different countries:
  - To facilitate integration between public databases already established in LA
  - To stimulate and support new initiatives by providing technical assistance (bioinformatics expertise) to implement and to integrate public databases in LA

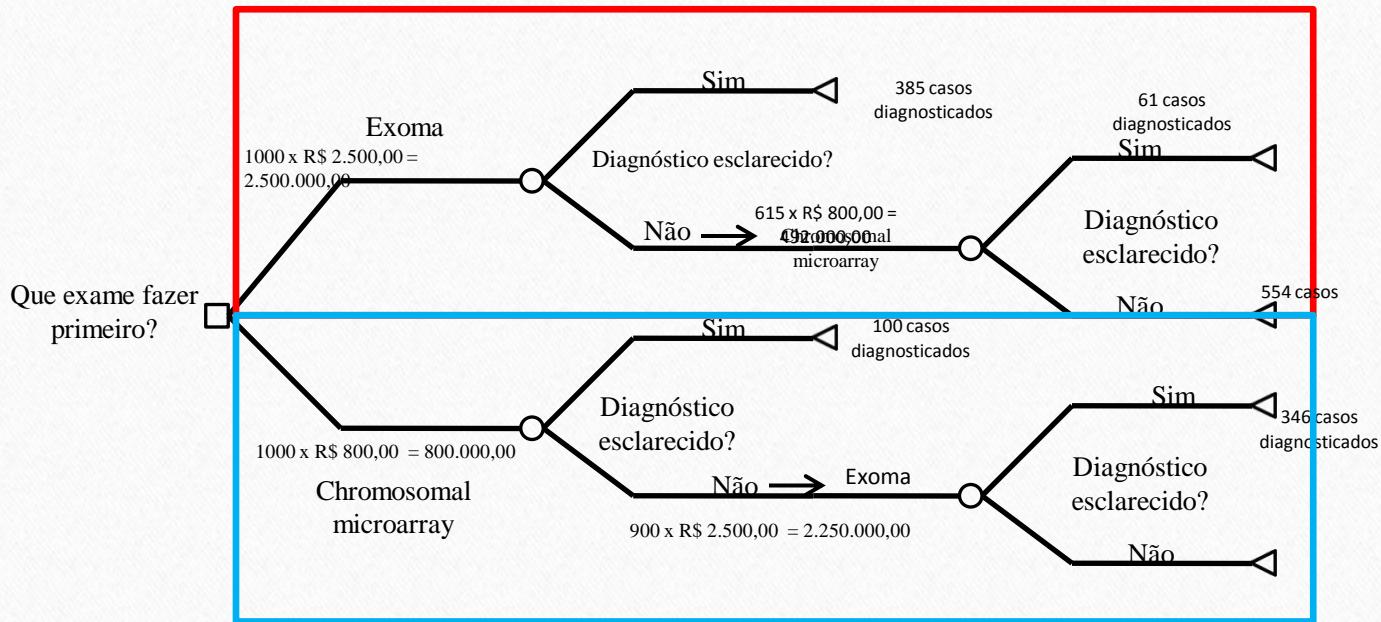


# Sequenciamento do exoma –Diagnóstico etiológico de deficiência intelectual de causa indeterminada

75<sup>a</sup>. Reunião Ordinária  
CONITEC  
Brasília, 14 de março de 2019

### Abordagem 1: Exoma + Chromosomal Microarray (REVISADO EM 2018)

Custo do caso diagnosticado: **R\$ 6.708,52** (R\$ 2.992.000,00 / 446 casos diagnosticados)



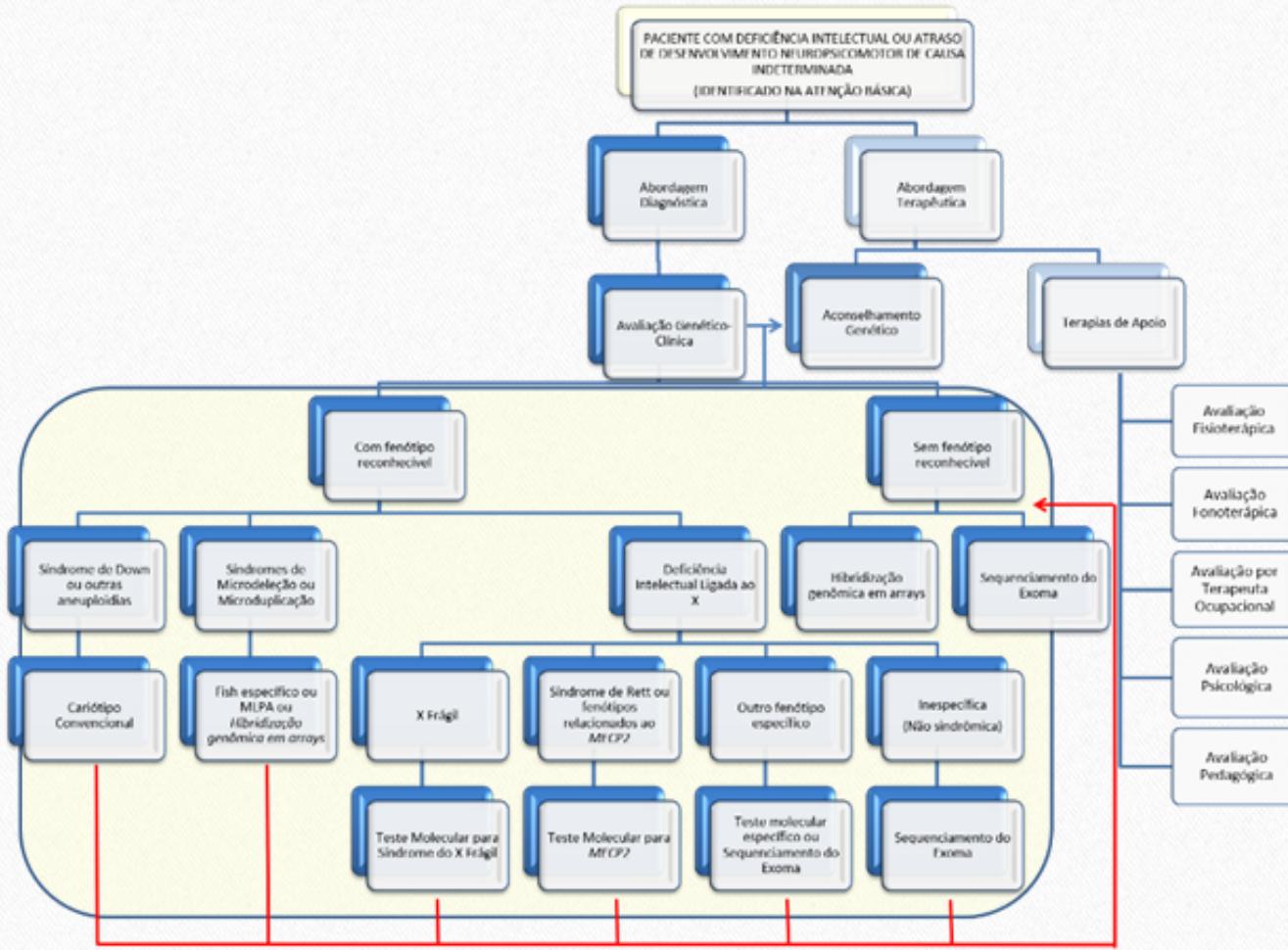
### Abordagem 2: Chromosomal Microarray + Exoma

Custo do caso diagnosticado: **R\$ 6.838,56** (R\$ 3.050.000,00 / 446 casos diagnosticados)

**R\$ 130,04**

- Coorte hipotética de 1000 pacientes com deficiência intelectual de causa indeterminada
- Custo do Exoma: R\$ 2.500,00
- Custo do Chromosomal microarray: R\$ 800,00
- Rendimento diagnóstico do Exoma: 38,5% (Ref. PTC )
- Rendimento diagnóstico do Chromosomal microarray: 10% (Ref. Sagoo, 2009)

# FLUXOGRAMA DE INVESTIGAÇÃO DIAGNÓSTICA



# ANÁLISE DE CUSTO-MINIMIZAÇÃO

---

- Cenário de incertezas (melhor evidência disponível)
- Simulação
- Custo – Conjuntural
  - Reagentes importados
  - Serviços quantidade-dependente
- Pouco comparável
- Árvore simples (Tempo, preferência, consulta, transporte...)

**RECOMENDAÇÃO FAVORÁVEL A INCORPORAÇÃO  
DO EXOMA NO SUS NO ÂMBITO DA INVESTIGAÇÃO DE  
PACIENTES COM DEFICIÊNCIA INTELECTUAL**

A Constituição Federal define a saúde como um direito de todos e um dever do Estado. A inclusão da saúde no texto constitucional gerou um conjunto de leis voltadas à organização e implementação do Sistema Único de Saúde, a “Lei Orgânica da Saúde”, além de inúmeros decretos, portarias conjuntas e portarias normativas do Ministério da Saúde. Esse arcabouço legal do SUS deve ser de conhecimento dos gestores do sistema e este livro representa um esforço do CONASS de oferecer um instrumento para utilização nos momentos em que a consulta às normas se faz necessária. O livro inova ao apresentar a legislação organizada por temas, procurando facilitar a consulta, principalmente pelas áreas técnicas das Secretarias.

SUS

Brasil. Conselho Nacional de Secretários de Saúde.  
Legislação do SUS / Conselho Nacional de Secretários de Saúde.  
- Brasília : CONASS, 2003.

604 p.

ISBN 85-89545-01-6

1. SUS (BR). 2. Legislação sanitária. I. Título.

NLM WA 525  
CDD - 20.ed. - 362.1068

|  |     |
|--|-----|
| <b>1. Constituição Federal 1988, Título VIII</b>   |     |
| - Da Ordem Social, Seção II Da Saúde . . . . .   | 20  |
| <b>2. Lei n.º 8.080, de 19 de setembro de 1990</b>   |     |
| - Lei Orgânica da Saúde . . . . .  | 22  |
| <b>3. Lei n.º 8.142, de 28 de dezembro de 1990</b>   |     |
| - Dispõe sobre a participação da comunidade<br>e transferências intergovernamentais . . . . .                            | 38  |
| <b>4. Artigo 6º da Lei n.º 8.689, de 27 de julho de 1993</b>   |     |
| - Cria o Sistema Nacional de Auditoria, no âmbito do SUS . . . . .   | 40  |
| <b>5. Decreto n.º 1.232, de 30 de agosto de 1994</b>   |     |
| - Regulamenta o repasse fundo a fundo . . . . .  | 41  |
| <b>6. Decreto n.º 1.651, de 28 de setembro de 1995</b>   |     |
| - Regulamenta o Sistema Nacional de Auditoria, no âmbito do SUS . . . . .  | 44  |
| <b>7. Norma Operacional Básica do Sistema Único de Saúde</b>   |     |
| - NOB/96 01/96, de 05 de novembro de 1996. . . . .   | 49  |
| <b>8. Portaria GM/MS n.º 1.882, de 18 de dezembro de 1997</b>  |     |
| - Estabelece o Piso de Atenção Básica - PAB e sua composição . . . . .   | 87  |
| <b>9. Portaria GM/MS n.º 1.886, de 18 de dezembro de 1997</b>  |     |
| - Aprova normas e diretrizes do Programa de Agentes Comunitários de Saúde<br>e do Programa de Saúde da Família . . . . . | 91  |
| <b>10. Portaria GM/MS n.º 3916, de 30 de outubro de 1998</b>   |     |
| - Define a Política Nacional de Medicamentos . . . . .   | 107 |



**Ministério da Saúde**  
Gabinete do Ministro

**PORTARIA Nº 199, DE 30 DE JANEIRO DE 2014**

*Institui a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, aprova as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) e institui incentivos financeiros de custeio.*

O MINISTRO DE ESTADO DA SAÚDE, no uso da atribuição que lhe confere o inciso II do parágrafo único do art. 87 da Constituição, e

Considerando a Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, que dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências;

Considerando a Lei nº 8.142, de 28 de dezembro de 1990, que dispõe sobre a participação da comunidade na gestão do Sistema Único de Saúde (SUS) e sobre as transferências intergovernamentais de recursos financeiros na área da saúde;

Considerando o Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011, que regulamenta a Lei nº 8.080, de 1990, para dispor sobre a organização do SUS, o planejamento da saúde, a assistência à saúde e a articulação interfederativa, e dá outras providências;

Considerando o Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, que dispõe sobre a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS e sobre o processo administrativo para incorporação, exclusão e alteração de tecnologias em saúde pelo SUS;

Considerando a Portaria nº 1.559/GM/MS, de 1º de agosto de 2008, que institui a Política Nacional de Regulação do SUS;

Considerando a Portaria nº 81/GM/MS, de 20 de janeiro de 2009, que institui, no âmbito do SUS, a Política Nacional de Atenção Integral em Contexto Clínico;

## **SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS**

**PORTARIA Nº 18, DE 27 DE MARÇO DE 2019**

Torna pública a decisão de incorporar o sequenciamento completo do exoma para investigação etiológica de deficiência intelectual de causa indeterminada no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATEGICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos art. 20 e art. 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Incorporar o sequenciamento do exoma para investigação etiológica de deficiência intelectual da causa indeterminada como procedimento ambulatorial de alta complexidade não valorado na Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS, secundário ao procedimento 03.01.01.020-0-Avaliação clínica para diagnóstico de doenças raras-Eixo I:2-Deficiência intelectual, com vistas ao aconselhamento genético, em conformidade com o que estabelece a Portaria GM/MS nº 199/2014(\*) e mediante protocolo estabelecido pelo Ministério da Saúde.

Art. 2º Conforme determina o art. 25 do Decreto 7.646/2011, o prazo máximo para efetivar a oferta ao SUS é de cento e oitenta dias.

Art. 3º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/>.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

DENIZAR VIANNA ARAUJO

/

## Genetic Testing: important recommendation

- No genetic test should be ordered without the patient's informed consent. Since genetic information can be complex, it is important to make sure the patient understands the ramifications of testing in order to make an informed choice



**BIPMed** Brazilian Initiative on PRECISION MEDICINE

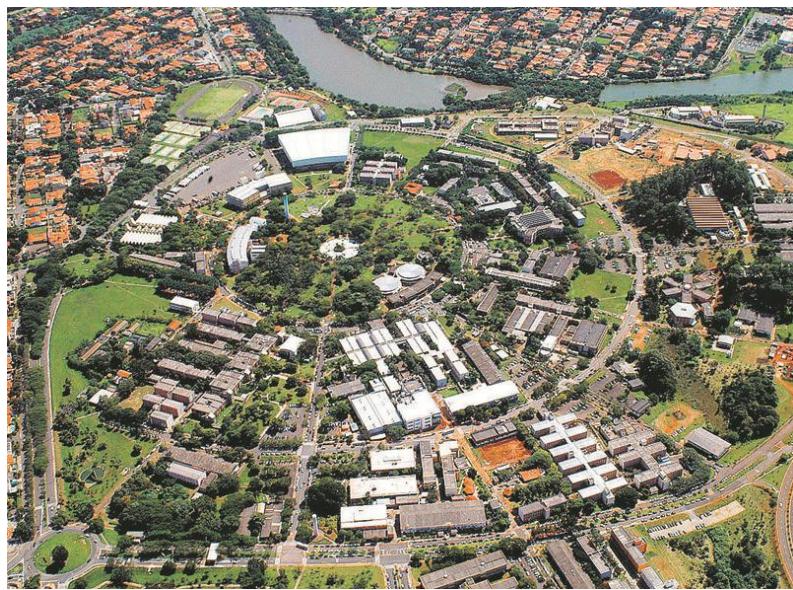
visit us at

**www.bipmed.org**

and

**www.latingen.org**

# Thank you



We are hiring PD

*icendes@unicamp.br*