SciELO Preprints

Estado da publicação: O preprint foi publicado em outro meio.
DOI do preprint publicado: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0359782

# O Marco de Acessibilidade e Equidade Genômica (GEAF): Um Marco Dimensionalmente Consistente para a Modelagem da Acessibilidade Financeira e da Equidade em Terapias Genômicas e Regenerativas

Peter Oloche David

https://doi.org/10.1590/SciELOPreprints.18722

Submetido em: 2026-11-02
Postado em: 2026-11-06 (versão 1)
(AAAA-MM-DD)

SciELO Preprints - Este documento é um preprint e sua situação atual está disponível em: https://doi.org/10.1590/SciELOPreprints.18722



**TRADUÇÃO SECUNDÁRIA PARA O PORTUGUÊS DE UM ARTIGO DE PESQUISA PUBLICADO**

Artigo original (RESEARCH ARTICLE) submetido à revisão por pares e publicado em inglês na PLOS ONE. A presente versão é uma tradução, e não um artigo de pesquisa.

# O Marco de Acessibilidade e Equidade Genômica (GEAF): Um Marco Dimensionalmente Consistente para a Modelagem da Acessibilidade Financeira e da Equidade em Terapias Genômicas e Regenerativas

**Título original (inglês):** The Genomic Equity Accessibility Framework (GEAF): A dimensionally consistent framework for modeling affordability and equity in genomic and regenerative therapies

**Peter Oloche David ***

Strayer University, Washington, Distrito de Colúmbia, Estados Unidos da América

* peter.david@my.strayer.edu

* https://orcid.org/0009-0003-9868-5430

| ACESSO ABERTO (OPEN ACCESS) | |
|---|---|
| **Citação (artigo original em inglês):** | David PO (2026) The Genomic Equity Accessibility Framework (GEAF): A dimensionally consistent framework for modeling affordability and equity in genomic and regenerative therapies. PLOS ONE 21(10): e0359782. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0359782 |
| **Editor:** | Kangkang Ji, Huazhong Agriculture University, CHINA |
| **Recebido:** | 29 de junho de 2026 |
| **Aceito:** | 17 de setembro de 2026 |
| **Publicado:** | 6 de outubro de 2026 |
| **Histórico de revisão por pares (Peer Review History):** | A PLOS reconhece os benefícios da transparência no processo de revisão por pares; por isso, possibilitamos a publicação de todo o conteúdo da revisão por pares e das respostas dos autores junto com os artigos finais publicados. O histórico editorial deste artigo está disponível aqui: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0359782 |
| **Direitos autorais (Copyright):** | © 2026 Peter Oloche David. Este é um artigo de acesso aberto distribuído nos termos da Licença de Atribuição Creative Commons (Creative Commons Attribution License), que permite o uso, a distribuição e a reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados. |
| **Declaração de disponibilidade de dados:** | Todos os dados estão no manuscrito e/ou nos arquivos de informações suplementares (supporting information). O código de análise completo usado para gerar cada pontuação relatada, cada resultado de sensibilidade e cada figura é fornecido no S1 Appendix. |
| **Financiamento:** | Este trabalho recebeu apoio financeiro parcial da Eloi Holding, Inc. Como o autor é o fundador da Eloi Holding, Inc. e executou pessoalmente todos os aspectos da concepção do estudo, do desenho da pesquisa, do desenvolvimento do modelo, da análise e da preparação do manuscrito, a declaração padrão de que “o financiador não teve nenhum papel no estudo” não seria exata e não é utilizada aqui: o duplo papel do autor, como fundador e pesquisador único, significa que o envolvimento do financiador e o do autor nessas atividades não são separáveis. A Eloi Holding, Inc., como organização, não encomendou este trabalho, não definiu sua orientação científica além das próprias decisões do autor como pesquisador e não possuía um processo de revisão editorial separado; a decisão de publicar foi tomada exclusivamente pelo autor. |

SciELO Preprints - Este documento é um preprint e sua situação atual está disponível em: https://doi.org/10.1590/SciELOPreprints.18722



| | |
|---|---|
| **Conflitos de interesse:** | Peter Oloche David é o fundador da Eloi Holding, Inc., que forneceu apoio financeiro parcial a este trabalho (ver a Declaração de financiamento). Como fundador, o autor concebeu pessoalmente o estudo, desenvolveu o modelo reconstruído, realizou todas as análises e preparou o manuscrito; essas atividades foram realizadas pelo autor na qualidade de pesquisador e autor único, e não como função institucional da Eloi Holding, Inc., que não possui divisão de pesquisa, processo editorial nem papel independente na pesquisa em genômica ou em equidade em saúde. O autor também dirige a David Oloche Foundation, organização filantrópica sem papel financeiro ou editorial neste trabalho. Isso não altera o cumprimento, pelo autor, das políticas de compartilhamento de dados e materiais. O autor declara não ter outros conflitos de interesse. |

### Declaração sobre a tradução e o status de publicação

A presente versão em português é uma tradução secundária do artigo de pesquisa original, submetido à revisão por pares e publicado em inglês na PLOS ONE. O artigo original, intitulado “The Genomic Equity Accessibility Framework (GEAF): A Dimensionally Consistent Framework for Modeling Affordability and Equity in Genomic and Regenerative Therapies”, foi publicado em 6 de outubro de 2026 na PLOS ONE, volume 21, número 10, artigo e0359782, DOI: 10.1371/journal.pone.0359782; autor: Peter Oloche David. Esta tradução para o português é fornecida para fins de acessibilidade linguística, divulgação e consulta. Ela não constitui um novo artigo de pesquisa, uma nova publicação independente nem uma nova revisão por pares, e não foi submetida a revisão por pares independente. O texto original publicado em inglês permanece como a versão de referência em caso de divergência de interpretação.

### Declaração do tradutor sobre o uso de inteligência artificial

O Claude, desenvolvido pela Anthropic, foi utilizado como ferramenta de tradução linguística assistida por inteligência artificial. A IA não foi utilizada para conceber o estudo original, gerar ou analisar dados científicos, realizar os cálculos originais, alterar achados ou formular novas conclusões científicas. O conteúdo científico original, as equações, os resultados, as figuras, as tabelas e as referências foram preservados. O autor é responsável por revisar e aprovar a tradução final. Esta tradução não foi certificada por um tradutor profissional humano independente.

*Convenções da tradução: para garantir a identidade dos valores numéricos com o original, mantêm-se o ponto decimal, a vírgula de milhar e o símbolo “$” da fonte; as equações, os símbolos, as siglas, os nomes próprios, os nomes de produtos e a lista de referências são reproduzidos sem modificação. O artigo original não apresenta palavras-chave (keywords); por isso, nenhuma foi acrescentada.*

## Resumo (Abstract)


### Contexto

Os avanços na edição gênica baseada em CRISPR e nos modelos de embriões derivados de células-tronco criaram oportunidades biomédicas substanciais, acompanhadas de preocupações éticas e distributivas significativas. As terapias genômicas e regenerativas personalizadas aprovadas nos Estados Unidos até o momento desta redação têm preços de tabela que variam de aproximadamente $2.2 milhões (Casgevy) a $4.25 milhões (Lenmeldy), com vários outros produtos aprovados com preços entre esses valores (p. ex., Lyfgenia, $3.1 milhões; Hemgenix, $3.5 milhões). Isso levanta a questão de como a acessibilidade econômica, o acesso, a conformidade ética e a desigualdade distributiva podem ser representados conjuntamente em um único índice matematicamente coerente, que apoie a análise de políticas.

### Métodos

Auditamos um índice composto proposto anteriormente, o Genomic Equity Accessibility Framework (GEAF = ((A × E) − (C × I)) / (P + R) × 100), e identificamos uma incompatibilidade dimensional entre seus termos, uma faixa de saída ilimitada e não interpretável de forma independente, e entradas de cenários inconsistentes com as estimativas de custo citadas em outras partes do mesmo manuscrito. Reconstruímos o GEAF como um composto ponderado, normalizado e limitado (0–100) de seis componentes adimensionais – acesso, conformidade ética, acessibilidade econômica, equidade (desigualdade inversa), força das políticas e eficiência da pesquisa –, derivado por meio da teoria da utilidade multiatributo. Testamos a fórmula reconstruída em casos algébricos extremos, aplicamo-la a sete cenários ilustrativos

SciELO Preprints - Este documento é um preprint e sua situação atual está disponível em: https://doi.org/10.1590/SciELOPreprints.18722



reespecificados, cujas entradas de custo estão ancoradas na literatura citada sobre preços de tabela, e realizamos análises de sensibilidade univariadas, bivariadas e probabilísticas de Monte Carlo (10,000 iterações).

### Resultados

O índice reconstruído (GEAF′) é limitado em [0,100], monotônico em cada componente e comporta-se de maneira consistente nos extremos algébricos. Nos sete cenários ilustrativos, o GEAF′ variou de 27.9 (sem intervenção de equidade, custo ao preço de tabela) a 86.5 (cenário totalmente otimizado de precificação escalonada e políticas). A análise de sensibilidade univariada identificou o custo (C) e o fator de desigualdade (I) como os dois maiores determinantes de parâmetro único do índice em condições de referência, seguidos da conformidade ética (E). A simulação de Monte Carlo (10,000 iterações por regime), que propagou pressupostos declarados e não empíricos de incerteza dos parâmetros, produziu uma média de 32.6 no cenário de referência (intervalo de 90 %, percentis 5 a 95, aproximadamente 22.9–42.9) e uma média de 72.4 no cenário de intervenção de equidade (intervalo de 90 % de aproximadamente 62.9–81.1), sem sobreposição entre as duas distribuições simuladas.

### Conclusões

O GEAF′ oferece uma forma transparente, reprodutível e dimensionalmente coerente de combinar acessibilidade econômica, acesso, conformidade ética e equidade distributiva em um único índice comparativo para cenários de políticas de terapias genômicas e regenerativas. Ele é apresentado como uma estrutura conceitual e metodológica candidata, e não como uma ferramenta preditiva ou clínica validada empiricamente; as afirmações quantitativas sobre reduções de custo no mundo real foram removidas, a menos que diretamente respaldadas por evidências citadas. A calibração empírica prospectiva com dados reais de acesso, preços e resultados de políticas é identificada como um passo seguinte necessário antes que o GEAF′ seja usado na avaliação de tecnologias em saúde ou em decisões de alocação de recursos.

## Palavras-chave

Equidade genômica, terapias regenerativas, bioética, análise de custo-efetividade, economia da saúde, políticas de saúde, equidade em saúde.

## Abstract (English)

### Background

Advances in CRISPR-based gene editing and stem cell-derived embryo models have created substantial biomedical opportunity alongside significant ethical and distributive concerns. Personalized genomic and regenerative therapies approved in the United States as of this writing carry list prices spanning approximately $2.2 million (Casgevy) to $4.25 million (Lenmeldy), with several other approved products priced between these figures (e.g., Lyfgenia, $3.1 million; Hemgenix, $3.5 million). This raises the question of how affordability, accessibility, ethical compliance, and distributional inequality can be jointly represented in a single, mathematically coherent index to support policy analysis.

### Methods

We audited a previously proposed composite index, the Genomic Equity Accessibility Framework (GEAF = ((A x E) – (C x I))/(P + R) x 100), and identified dimensional incompatibility between its terms, an unbounded and not-independently-interpretable output range, and scenario inputs inconsistent with the cost estimates cited elsewhere in the same manuscript. We reconstructed GEAF as a normalized, bounded (0–100) weighted composite of six dimensionless components – accessibility, ethical compliance, affordability, equity (inverse inequality), policy strength, and research efficiency – derived using multi-attribute utility theory. We tested the reconstructed formula against algebraic edge cases, applied it to seven re-specified illustrative scenarios whose cost inputs are anchored to cited list-price literature, and conducted one-way, two-way, and Monte Carlo (10,000-iteration) probabilistic sensitivity analyses.

SciELO Preprints - Este documento é um preprint e sua situação atual está disponível em: https://doi.org/10.1590/SciELOPreprints.18722



**Results**
The reconstructed index (GEAF') is bounded on [0,100], monotonic in every component, and behaves consistently at algebraic extremes. Across the seven illustrative scenarios, GEAF' ranged from 27.9 (no equity intervention, list-price cost) to 86.5 (fully optimized tiered-pricing and policy scenario). One-way sensitivity analysis identified cost (C) and the inequality factor (I) as the two largest single-parameter drivers of the index under baseline conditions, followed by ethical compliance (E). Monte Carlo simulation (10,000 iterations per regime) propagating stated, non-empirical parameter-uncertainty assumptions produced a baseline-scenario mean of 32.6 (90% interval, 5th-95th percentile, approximately 22.9–42.9) and an equity-intervention-scenario mean of 72.4 (90% interval approximately 62.9–81.1), with no overlap between the two simulated distributions.

**Conclusions**
GEAF' provides a transparent, reproducible, and dimensionally coherent way to combine affordability, accessibility, ethical compliance, and distributional equity into a single comparative index for genomic and regenerative therapy policy scenarios. It is presented as a candidate conceptual and methodological framework, not as an empirically validated predictive or clinical tool; quantitative claims about real-world cost reductions have been removed unless directly supported by cited evidence. Prospective empirical calibration against real accessibility, pricing, and policy-outcome data is identified as a necessary next step before GEAF' is used in health technology assessment or resource-allocation decisions.

## Keywords (English)

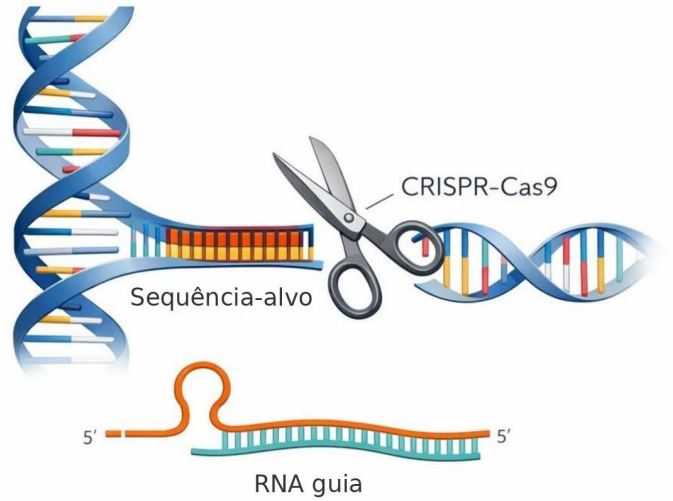
Genomic equity, Regenerative therapies, Bioethics, Cost-effectiveness analysis, Health economics, Healthy Equity, Healthcare Policy

## 1. Introdução

A maturação da edição gênica CRISPR-Cas9 e dos modelos de embriões sintéticos derivados de células-tronco (p. ex., blastoides e gastruloides) ampliou o que é tecnicamente possível na genômica humana e na medicina regenerativa. Já existem terapias gênicas aprovadas para condições como a doença falciforme, a amiloidose por transtirretina e a atrofia muscular espinhal [1], e dezenas de outras estão em estágio avançado de desenvolvimento. Esses avanços levantam dois problemas distintos, porém relacionados, que este artigo aborda de maneiras diferentes. O primeiro é ético: o aprimoramento genético não terapêutico, o status moral de modelos embrionários cada vez mais sofisticados e a governança da pesquisa com células-tronco suscitam questões que são objeto de uma ativa literatura em bioética e políticas públicas, a qual este manuscrito resume em vez de tentar resolver. O segundo é distributivo: mesmo quando uma terapia é tecnicamente aprovada e eficaz, preços de tabela que variam de aproximadamente $2.2 milhões (Casgevy, Vertex [2]) a $4.25 milhões (Lenmeldy, Orchard [3]), com a Lyfgenia a $3.1 milhões [4] e a Hemgenix a $3.5 milhões [5], colocam-na fora do alcance da maior parte da população mundial e inteiramente fora do alcance de muitos sistemas de saúde. O crescimento projetado dos gastos com terapia gênica também destaca as possíveis implicações orçamentárias desses tratamentos [6]. Evidências do mundo real da Europa e dos Estados Unidos ressaltam ainda a importância de examinar o acesso à terapia gênica e seus resultados além da aprovação regulatória [7].

SciELO Preprints - Este documento é um preprint e sua situação atual está disponível em: https://doi.org/10.1590/SciELOPreprints.18722






Um índice matemático único, o Genomic Equity Accessibility Framework (GEAF), havia sido proposto anteriormente para combinar a acessibilidade econômica, o acesso, a conformidade ética e a desigualdade em um único número capaz de apoiar a comparação de políticas. Essa formulação original apresentava vários problemas bem fundamentados: os termos combinados não estavam em escalas comparáveis (uma porcentagem multiplicada por uma probabilidade, subtraída de um custo na casa das centenas de milhares multiplicado por um coeficiente), o resultado não tinha uma faixa definida ou defensável, e as entradas dos cenários ilustrativos não eram rastreáveis a nenhuma fonte empírica declarada. Esses defeitos não podiam ser resolvidos rederivando os pesos ou renormalizando in loco a expressão existente; em vez disso, o índice foi reconstruído a partir de primeiros princípios, e este manuscrito relata as propriedades da versão reconstruída sob testes sistemáticos.

### 1.1. Perguntas de pesquisa e objetivos

Este artigo é concebido como uma contribuição metodológica/de estrutura conceitual, e não como um estudo clínico empírico. Ele aborda quatro perguntas de pesquisa:

RQ1. É possível combinar a acessibilidade econômica, o acesso, a conformidade ética e a desigualdade distributiva em um único índice composto que seja dimensionalmente consistente, limitado e monotônico em cada componente?

RQ2. Quais parâmetros de tal índice exercem maior influência sobre seu resultado, e como o índice se comporta sob análise de sensibilidade univariada, bivariada e probabilística (Monte Carlo)?

RQ3. Como um índice composto reconstruído desse tipo se relaciona, do ponto de vista conceitual, com as estruturas estabelecidas de economia da saúde e de ponderação da equidade (p. ex., razões de custo-efetividade incremental, análise de custo-efetividade distributiva, análise de custo-efetividade estendida)?

RQ4. Que dados empíricos seriam necessários para transformar tal índice de uma ferramenta ilustrativa, baseada em pressupostos, em uma ferramenta calibrada empiricamente e validada de forma prospectiva?

O objetivo principal é reconstruir o GEAF em uma forma matematicamente defensável (RQ1-RQ2) e caracterizar seu comportamento de modo transparente (RQ2). Um objetivo secundário é posicionar o índice reconstruído em relação às estruturas existentes (RQ3) e especificar, em vez de alegar ter concluído, a agenda de validação empírica implicada pela RQ4. Como nenhum dado primário foi coletado, nenhuma hipótese estatística formal é testada; o estudo é exploratório e conceitual, em consonância com um artigo de modelagem/métodos.

### 1.2. Escopo e unidade de análise

A unidade de análise do GEAF′ é um único cenário nomeado de terapia-jurisdição-política (p. ex., “terapia gênica X, sob a configuração de política Y, no contexto Z”) avaliado em um único momento. Isso se distingue de uma medida de desfecho no nível do paciente (como um QALY) e de uma medida puramente econômica (como uma ICER); o GEAF′ é um índice comparativo de cenários de políticas, e não uma métrica clínica ou atuarial no nível individual. Essa distinção é mantida ao longo do manuscrito e reiterada na Discussão e nas Limitações.

SciELO Preprints - Este documento é um preprint e sua situação atual está disponível em: https://doi.org/10.1590/SciELOPreprints.18722



## 2. Contexto conceitual: o cenário ético e de governança

Esta seção resume, sem tentar resolvê-los, os debates éticos e de governança que motivam o problema de equidade que o GEAF′ pretende ajudar a quantificar. Ela é intencionalmente concisa, concentrando-se apenas no material que se conecta diretamente ao modelo quantitativo e aos conceitos de governança introduzidos na Tabela 1. Os leitores que buscam um tratamento completo da literatura bioética subjacente são remetidos às fontes primárias citadas.

### 2.1. Aprimoramento genético não terapêutico

A edição baseada em CRISPR, capaz de corrigir doenças monogênicas, pode, em princípio, também ser dirigida à modificação não terapêutica de características ("bebês projetados", *designer babies*) [10]. Os defensores invocam a beneficência procriativa [11]: uma posição consequencialista segundo a qual os pais têm uma razão revogável (defeasible) para selecionar o bem-estar esperado de um filho quando isso for viável. Os críticos invocam preocupações deontológicas sobre a instrumentalização de pessoas futuras e sobre a associação histórica entre a ideologia da seleção de características e a eugenia [12], e observam o potencial discriminatório da ampliação das lacunas de acesso para o aprimoramento, em vez do tratamento. O caso He Jiankui, em 2018, em que embriões foram editados para resistência ao HIV fora da revisão ética e das normas internacionais, continua a ser a principal ilustração real de que a fronteira entre tratamento e aprimoramento foi cruzada sem supervisão adequada [13,14].

### 2.2. Status moral dos modelos de embriões sintéticos

Os modelos de embriões derivados de células-tronco (blastoides, gastruloides) recriam aspectos do desenvolvimento humano inicial sem fertilização, oferecendo uma alternativa aos embriões doados para a pesquisa sobre desenvolvimento e infertilidade [15]. Sua crescente fidelidade estrutural aos embriões naturais levanta a questão clássica de quando, se for o caso, devem aplicar-se proteções vinculadas à potencialidade ou ao estágio de desenvolvimento. A atualização das diretrizes [8] manteve o limite de 14 dias para a cultura integrada de embriões naturais, ao mesmo tempo que introduziu uma via de revisão específica e mais flexível para modelos de embriões baseados em células-tronco (SCBEMs), em vez de abolir ou estender mecanicamente a regra dos 14 dias [8]. Esta é uma afirmação mais restrita e mais específica do que o enquadramento anterior dessa diretriz, e é descrita de acordo aqui.

**Tabela 1. Mecanismos conceituais de governança propostos (explicitamente não vinculantes, instituições inexistentes).**

| Mecanismo | Finalidade | Composição/Escopo | Processo decisório | Status institucional | Limitações/questões em aberto |
|---|---|---|---|---|---|
| Conselhos de Ética sobre Aprimoramento (Ethical Enhancement Councils, EECs) | Revisão ética caso a caso de aplicações propostas de edição gênica não terapêutica | Órgãos deliberativos nacionais/regionais com representação de cientistas, especialistas em ética, defensores de pacientes e da comunidade | Deliberação estruturada multicritério (dano, consentimento, reversibilidade, impacto social); decisões e votos divergentes publicados | Consultivo para reguladores nacionais; nenhuma autoridade internacional vinculante é proposta | Questão em aberto sinalizada para trabalhos futuros: a ponderação da composição e as regras de conflito de interesses ainda não estão especificadas |
| Estrutura Moral Escalonada (Tiered Moral Framework, TMF) | Revisão ética graduada, escalonada pelo estágio de desenvolvimento dos modelos de embriões sintéticos | Aplica-se a pesquisadores e comitês de revisão institucional que trabalham com SCBEMs | Modelos equivalentes ao pré-implante: revisão mínima; modelos equivalentes ao pós-gastrulação: revisão ética independente obrigatória; modelos que se aproximam de organização equivalente à neurulação: proibidos até que haja nova orientação internacional | Compatível com a via de revisão de SCBEMs da ISSCR [8], porém mais granular | Questão em aberto sinalizada: os critérios operacionais para o estágio "equivalente ao pós-gastrulação" in vitro ainda não estão padronizados entre laboratórios |

SciELO Preprints - Este documento é um preprint e sua situação atual está disponível em: https://doi.org/10.1590/SciELOPreprints.18722



| Mecanismo | Finalidade | Composição/Escopo | Processo decisório | Status institucional | Limitações/questões em aberto |
|---|---|---|---|---|---|
| Acordos Internacionais sobre Células-Tronco (International Stem Cell Accords, ISCAs) | Compromisso internacional não vinculante com padrões éticos compartilhados, transparência de dados e repartição de benefícios | Modelados conceitualmente em estruturas de tratados ambientais (p. ex., Protocolo de Cartagena [9]); não há texto de tratado existente | Relato voluntário mais revisão por pares entre Estados/instituições signatários | Aspiracional; exigiria negociação diplomática formal não empreendida neste artigo | Explicitamente não é um acordo existente; apresentado apenas como proposta de política |

https://doi.org/10.1371/journal.pone.0359782.t001

### 2.3. Regulação da pesquisa com células-tronco

O rigor regulatório da pesquisa com células-tronco embrionárias e pluripotentes induzidas (iPSC) varia substancialmente entre jurisdições, e as diretrizes da ISSCR funcionam como um ponto de referência internacional influente, porém não vinculante, e não como lei exequível [8,16]. Entre as lacunas persistentes de governança estão a supervisão inconsistente do "turismo de células-tronco" (*stem cell tourism*), padrões de consentimento pouco claros para material biológico doado e a ausência de um mecanismo internacional vinculante comparável aos tratados ambientais. O Marco Nacional de Política de Genômica em Saúde da Austrália (National Health Genomics Policy Framework) fornece um exemplo de abordagem de política nacional para a governança da genômica [17].

### 2.4. Conceitos de governança propostos (explicitamente conceituais, e não instituições existentes)

Três mecanismos de governança são propostos aqui – os Conselhos de Ética sobre Aprimoramento (Ethical Enhancement Councils, EECs), uma Estrutura Moral Escalonada (Tiered Moral Framework, TMF) e os Acordos Internacionais sobre Células-Tronco (International Stem Cell Accords, ISCAs) – e são operacionalizados na Tabela 1 com finalidade, escopo, composição, critérios de decisão e um reconhecimento explícito de questões em aberto (p. ex., quem decide a "justificação" para um modelo de pós-gastrulação). Não se alega que tenham sido adotados, endossados ou implementados por qualquer órgão, e são apresentados como ponto de partida para a discussão de políticas, e não como governança estabelecida.

## 3. Métodos

Este é um estudo de modelagem conceitual e matemática. Em nenhum momento foram utilizados participantes humanos, animais, dados genômicos identificáveis ou amostras biológicas. Todas as pontuações relatadas são resultados de uma fórmula determinística e, quando indicado, de uma simulação estocástica construída sobre essa fórmula; nenhum dado foi coletado e nenhum teste de hipótese inferencial foi realizado, em consonância com a natureza exploratória e não empírica do trabalho.

### 3.1. Auditoria da fórmula originalmente proposta

A fórmula submetida era GEAF = ((A × E) − (C × I)) / (P + R) × 100, em que A é uma porcentagem de acesso (0–100), E uma pontuação de conformidade ética (0–1), C um custo de tratamento em milhares de dólares dos EUA, I um coeficiente de desigualdade do tipo Gini (0–1), P uma escala de força das políticas (1–10) e R um fator de eficiência da pesquisa (0–1). Avaliamos essa fórmula segundo quatro critérios, seguindo a prática padrão na construção de índices multicritério [18,19]:

(a) Consistência dimensional. A × E produz uma quantidade em uma escala de 0–100; C × I produz uma quantidade em uma escala de aproximadamente 0 a vários milhares (já que C é expresso em milhares de dólares). Subtrair a segunda da primeira é dimensionalmente inadequado: a diferença é dominada quase inteiramente por C × I, independentemente dos valores de A e E, de modo que a fórmula não pondera de fato o acesso e a ética frente ao custo e à desigualdade de nenhuma maneira interpretável – ela é numericamente submersa pelo custo.

(b) Limitação e interpretabilidade. Como o numerador não tem limite inferior (C pode ser arbitrariamente grande) e o denominador pode ser pequeno (P+R pode aproximar-se de 1), a saída não tem mínimo, máximo nem interpretação do ponto zero definidos. A formulação original relatou pontuações de −400 a +745 sem especificar o que qualquer valor particular significava.

SciELO Preprints - Este documento é um preprint e sua situação atual está disponível em: https://doi.org/10.1590/SciELOPreprints.18722



(c) Comportamento do denominador. Colocar (P + R) no denominador significa que, mantendo-se fixo o numerador, aumentar a eficiência da pesquisa ou a força das políticas sempre aumenta a magnitude da pontuação, inclusive nos casos em que o numerador é negativo, em que um aumento do denominador leva a pontuação (negativa) em direção a zero, e não em uma direção interpretável de modo independente como “melhor”. Isso produz um comportamento que não é claramente errado, mas que não foi derivado nem justificado teoricamente na formulação original.

(d) Consistência entre cenários e fórmula. Os sete cenários ilustrativos da Tabela 1 original usavam entradas de custo de $50,000 a $500,000, aproximadamente uma ordem de grandeza abaixo dos preços de tabela reais verificados das terapias gênicas, que, até o momento desta redação, variam de aproximadamente $2.2 milhões (Casgevy, Vertex [2]) a $4.25 milhões (Lenmeldy, Orchard [3]). Essa inconsistência interna, não sinalizada anteriormente, significa que os cenários originais não representavam de fato o ambiente de custos que o artigo descreve em outras partes.

Com base em (a)-(d), concluímos que a fórmula original não podia ser defendida rederivando os pesos ou renormalizando in loco; ela exigia reconstrução, e não reparo.

### 3.2. Fórmula reconstruída (GEAF′)

Reconstruímos o índice usando a teoria da utilidade multiatributo [18], a mesma estrutura geral invocada, mas não de fato implementada, na formulação original. Cada uma das seis variáveis de entrada é primeiro transformada em um componente adimensional, com direção consistente, no intervalo [0,1], em que 1 sempre representa o estado mais favorável à equidade e ao acesso. Os componentes transformados são então combinados como uma média aritmética ponderada e reescalados para um índice de 0 a 100:

$$A_n = A/100 \quad E_n = E \quad C_n = 1 - \min(C/C_{max}, 1) \quad I_n = 1 - I \quad P_n = P/10 \quad R_n = R$$

$$GEAF' = 100 \times [w_A \cdot A_n + w_E \cdot E_n + w_C \cdot C_n + w_I \cdot I_n + w_P \cdot P_n + w_R \cdot R_n], \quad \Sigma w = 1$$

$C_{max}$ é um teto de normalização de modelagem, e não uma estimativa da acessibilidade econômica nem uma alegação sobre o custo típico de um tratamento: ele fixa o ponto em que o componente de acessibilidade econômica ($C_n$) atinge seu piso de 0. Neste manuscrito, definimos $C_{max}$=$4.25 milhões (4,250 em milhares), correspondente ao custo de aquisição no atacado verificado nos EUA do Lenmeldy (atidarsagene autotemcel, Orchard [3]), o preço de tabela mais alto publicamente relatado para uma terapia gênica aprovada no momento da redação (Orchard [3]). Enfatizamos que essa âncora foi selecionada apenas para fixar a escala de normalização, e que a Tabela 8 indica que os resultados do GEAF′ são sensíveis a essa escolha específica de teto. Na ausência de um esquema de ponderação empírico validado (p. ex., proveniente de um experimento de escolha discreta ou de uma análise de decisão multicritério com as partes interessadas), usamos pesos iguais (w=1/6 para cada componente) como padrão transparente e neutro, e tratamos a ponderação desigual como uma via explícita para trabalhos empíricos futuros, e não como um pressuposto oculto; a ponderação igual é relatada, sem a alegação de ser a única correta.

Essa reconstrução satisfaz quatro requisitos de validade para um índice composto desse tipo: todos os seis componentes estão agora na mesma escala [0,1] antes da combinação (resolvendo a incompatibilidade dimensional); o índice é limitado em [0,100] por construção (resolvendo a questão da interpretabilidade); a estrutura de média aritmética não apresenta distorção induzida pelo denominador (resolvendo a questão do comportamento de P+R); e a seção 3.4 reespecifica as entradas de custo dos cenários para que sejam consistentes com a literatura de custos citada em outras partes do manuscrito (resolvendo a inconsistência entre cenários e fórmula).

### 3.3. Definições dos parâmetros, fontes de dados e nível de evidência

A Tabela 2 resume a definição, a escala, a fonte/derivação e o status de evidência de cada parâmetro.

**Tabela 2. Definições dos parâmetros do GEAF′ e status de evidência.**

| Parâmetro | Escala | Definição | Fonte/derivação | Nível de evidência |
|---|---|---|---|---|
| A – Índice de acesso | 0-100 (%) | Parcela estimada da população-alvo com acesso realista à terapia | Pressuposto ilustrativo neste artigo; mensurável empiricamente a partir de estatísticas de cobertura dos sistemas de saúde [20] em uma aplicação calibrada | Pressuposto (este artigo); estimável empiricamente (trabalhos futuros) |

SciELO Preprints - Este documento é um preprint e sua situação atual está disponível em: https://doi.org/10.1590/SciELOPreprints.18722



| Parâmetro | Escala | Definição | Fonte/derivação | Nível de evidência |
|---|---|---|---|---|
| E – Pontuação de conformidade ética | 0-1 | Adesão composta a diretrizes de governança do tipo ISSCR e a normas de inclusividade dos ensaios | Pressuposto ilustrativo; exigiria uma rubrica de pontuação definida em relação às disposições de [8,16] para ser medido, e não presumido | Pressuposto (este artigo); requer o desenvolvimento de uma rubrica |
| C – Custo por tratamento | US$, milhares | Preço de tabela ou líquido por ciclo de tratamento | Ancorado em preços de tabela publicados e verificados (Vertex [2] [Casgevy, $2.2M]; CSL [5] [Hemgenix, $3.5M]; bluebird bio, [4] [Lyfgenia, $3.1M]; Orchard [3] [Lenmeldy, $4.25M]) para o cenário de referência/sem intervenção e o teto de normalização; os cenários de custo reduzido são reduções percentuais ilustrativas, e não preços publicados pós-intervenção | Estimativa publicada (âncora de referência e $C_{max}$); pressuposto (cenários de custo reduzido) |
| I – Fator de desigualdade | 0-1 (tipo Gini) | Lacuna distributiva de acesso entre subpopulações | Pressuposto ilustrativo; uma aplicação calibrada o calcularia a partir de um índice de concentração com dados reais de cobertura [21] | Pressuposto (este artigo); estimável empiricamente (trabalhos futuros) |
| P – Força da intervenção política | 1-10 (ordinal) | Classificação composta de financiamento, subsídio e apoio regulatório | Pressuposto ilustrativo; não derivado de um instrumento validado de pontuação de políticas | Pressuposto |
| R – Eficiência da pesquisa/do sistema | 0-1 | Classificação composta dos ganhos de eficiência em fabricação, P&D e sistema de entrega | Pressuposto ilustrativo | Pressuposto |

Em consonância com as expectativas de transparência dos dados, cada valor de cenário usado a seguir é rotulado como “estimativa publicada” (com uma citação que respalda o número específico) ou como “pressuposto ilustrativo” (um valor escolhido para demonstração algébrica, sem alegação de que tenha sido medido). Nenhum valor neste manuscrito é descrito como validado empiricamente, a menos que uma citação específica respalde exatamente esse número.

https://doi.org/10.1371/journal.pone.0359782.t002

### 3.4. Construção dos cenários

Reconstruímos os sete cenários ilustrativos de modo que o valor de custo de referência (sem intervenção) esteja ancorado em um preço de tabela publicado e verificado de uma terapia gênica, e que os cenários de custo reduzido sejam rotulados como reduções percentuais ilustrativas a partir dessa referência, e não como preços obtidos de forma independente (atualmente não existe um conjunto de dados publicado e generalizável de preços pós-intervenção para a precificação escalonada de terapias gênicas, uma lacuna de dados à qual voltamos nas Limitações). A Tabela 3 apresenta o conjunto completo de entradas e a justificativa/rótulo de evidência de cada cenário; os sete são cenários de políticas ilustrativos construídos para demonstração algébrica e não são observações empíricas, previsões ou projeções validadas.

### 3.5. Análise de sensibilidade e de incerteza

Foram realizadas quatro análises complementares para caracterizar a sensibilidade e a incerteza do modelo, indo além de uma única variação univariada do custo:

Sensibilidade univariada: cada parâmetro foi variado ±20 % em relação ao seu valor de referência (Cenário 1), mantendo-se todos os demais fixos, e a variação resultante no GEAF′ foi registrada e ordenada (análise de tornado).

Sensibilidade bivariada: o GEAF′ foi recalculado em uma grade completa de (i) custo (C) × desigualdade (I) e (ii) acesso (A) × custo (C), com os demais parâmetros fixados nos valores do Cenário 1, para visualizar efeitos de interação.

SciELO Preprints - Este documento é um preprint e sua situação atual está disponível em: https://doi.org/10.1590/SciELOPreprints.18722



Teste de casos extremos: o GEAF′ foi avaliado nos extremos algébricos de cada parâmetro (todos os valores simultaneamente no melhor caso; todos os valores simultaneamente no pior caso; custo no teto de normalização e além dele) para confirmar a limitação e a monotonicidade antes de qualquer tentativa de interpretação substantiva.

Análise de sensibilidade probabilística (Monte Carlo): foram sorteadas 10,000 iterações para dois regimes de incerteza dos parâmetros – um regime “de referência/sem intervenção” e um regime de “intervenção de equidade” –, usando distribuições Beta para os parâmetros limitados em [0,1] (A/100, E, I, R) e uma distribuição log-normal para o custo, com médias e dispersões distribucionais escolhidas de modo a serem, em geral, consistentes com o cenário correspondente na Tabela 3. Essas distribuições são escolhas de modelagem explicitamente declaradas, destinadas a caracterizar uma incerteza plausível em torno de pressupostos ilustrativos; elas não derivam de um conjunto de dados empírico de variabilidade dos parâmetros e são rotuladas como tal nos Resultados e nas Limitações. A Tabela 4 documenta a forma distribucional exata e os parâmetros usados em cada regime, de modo que a análise probabilística seja totalmente reprodutível e seu status baseado em pressupostos (e não empírico) seja explícito.

**Tabela 3. Cenários ilustrativos reconstruídos: entradas e justificativa.**

| Cenário | A | E | C (milhares de $) | I | P | R | Justificativa/rótulo de evidência |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| S1 Referência (sem intervenção de equidade) | 20 | 0.6 | 3500 | 0.7 | 2 | 0.2 | C=$3.5M é uma referência ilustrativa ancorada no preço de tabela publicado e verificado do Hemgenix nos EUA (etranacogene dezaparvovec, CSL [5]), e não uma média calculada de uma faixa de preços. A, E, I, P, R=pressupostos ilustrativos consistentes com a narrativa geral de cobertura nos LMIC em [20]. |
| S2 Precificação escalonada (desconto para LMIC, moderado) | 55 | 0.8 | 1750 | 0.45 | 6 | 0.4 | C=redução de 50 % em relação a S1, consistente com o precedente de precificação escalonada do tipo vacina [22]. Não é uma projeção empírica para terapia gênica. |
| S3 Precificação escalonada+subsídio (LMIC otimizado) | 75 | 0.9 | 700 | 0.25 | 8 | 0.6 | C=redução de 80 % em relação a S1. Limite superior ilustrativo; atualmente não existe um conjunto de dados empírico de preços de terapia gênica em LMIC para calibrar esse valor com precisão. |
| S4 Cenário de LMIC limitado pela infraestrutura | 30 | 0.65 | 3000 | 0.8 | 3 | 0.2 | Reflete a conclusão de [23] de que a infraestrutura genômica e a representação nos ensaios permanecem limitadas nos LMIC; C apenas modestamente reduzido devido a restrições da cadeia de suprimentos/cadeia de frio [23]. |
| S5 Cenário de parceria público-privada | 65 | 0.85 | 1200 | 0.35 | 7 | 0.55 | Ilustrativo; modelado de forma aproximada segundo a lógica de pagamento baseado em resultados do CMS Cell and Gene Therapy Access Model [24]. |
| S6 Alta renda, sem política de equidade | 60 | 0.8 | 2800 | 0.5 | 4 | 0.4 | Alto acesso nominal, mas sem alavanca de política específica para a equidade; C próximo ao preço de tabela. |
| S7 Alta renda, política de equidade otimizada | 90 | 0.95 | 900 | 0.15 | 9 | 0.8 | Cenário ilustrativo de melhor caso, totalmente otimizado, que combina precificação escalonada, redução de custos de fabricação impulsionada por IA e forte investimento em políticas/pesquisa. |

https://doi.org/10.1371/journal.pone.0359782.t003

Todos os cálculos foram realizados em Python 3.12 com NumPy 2.4; o código de análise completo e reprodutível (definição do modelo, análise de sensibilidade e simulação de Monte Carlo) é fornecido no S1 Appendix (informações suplementares), de modo que qualquer leitor possa reproduzir exatamente cada número relatado neste manuscrito. Um intervalo de 90 % é relatado ao longo do texto como a faixa dos percentis 5 a 95 da distribuição simulada, a qual é distinta da faixa dos percentis 10 a 90 (um intervalo de 80 %).

SciELO Preprints - Este documento é um preprint e sua situação atual está disponível em: https://doi.org/10.1590/SciELOPreprints.18722



### 3.6. Aprovação ética e governança de dados

Este estudo não envolveu participantes humanos, animais, dados genômicos humanos identificáveis nem material biológico de qualquer tipo; consequentemente, não foi exigida nem buscada a aprovação de um comitê de ética. Como o artigo discute hipotéticas aplicações futuras envolvendo o compartilhamento de dados genômicos (p. ex., um Global Genomic Commons baseado em blockchain, proposto), observamos explicitamente que se trata de propostas de desenho prospectivas, e não de sistemas implementados ou testados neste estudo, e que qualquer implementação futura precisaria satisfazer, antes de sua implantação, padrões de proteção de dados, consentimento informado, governança comunitária e repartição de benefícios (p. ex., [25–28]). Nenhuma implementação desse tipo foi realizada aqui.

### 3.7. Disponibilidade de dados

Este estudo não gerou nem analisou conjuntos de dados primários. Todos os valores dos parâmetros, as entradas dos cenários e o código de análise são fornecidos integralmente no manuscrito e em suas informações suplementares (S1 Appendix), em conformidade com a Declaração de disponibilidade de dados: “Todos os dados estão no manuscrito e/ou nos arquivos de informações suplementares.”

**Tabela 4. Pressupostos distribucionais de Monte Carlo por parâmetro e regime de incerteza (10,000 iterações cada; semente (seed)=20260907).**

| Parâmetro | Regime | Distribuição | Tendência central | Status de evidência |
|---|---|---|---|---|
| Acesso, A/100 | Referência | Beta(2,6) | Média≈0.25 (ou seja, A≈25) | Pressuposto de modelagem, não empírico |
| Acesso, A/100 | Intervenção de equidade | Beta(6,3) | Média≈0.67 (ou seja, A≈67) | Pressuposto de modelagem, não empírico |
| Conformidade ética, E | Referência | Beta(6,4) | Média≈0.60 | Pressuposto de modelagem, não empírico |
| Conformidade ética, E | Intervenção de equidade | Beta(9,2) | Média≈0.82 | Pressuposto de modelagem, não empírico |
| Custo, C (milhares de $) | Referência | Log-normal(μ=ln(3200), σ=0.35), truncada em [100, 6000] | Mediana≈3,200 | Pressuposto de modelagem ancorado na ordem de grandeza do cenário de referência, e não estimativa empírica da variabilidade de preços |
| Custo, C (milhares de $) | Intervenção de equidade | Log-normal(μ=ln(1000), σ=0.40), truncada em [50, 4250] | Mediana≈1,000 | Pressuposto de modelagem, não empírico |
| Desigualdade, I | Referência | Beta(6,3) | Média≈0.67 | Pressuposto de modelagem, não empírico |
| Desigualdade, I | Intervenção de equidade | Beta(2,6) | Média≈0.25 | Pressuposto de modelagem, não empírico |
| Força das políticas, P | Referência | Triangular(mín=1, moda=2, máx=5), arredondada | Moda=2 | Pressuposto de modelagem, não empírico |
| Força das políticas, P | Intervenção de equidade | Triangular(mín=4, moda=8, máx=10), arredondada | Moda=8 | Pressuposto de modelagem, não empírico |
| Eficiência da pesquisa, R | Referência | Beta(2,6) | Média≈0.25 | Pressuposto de modelagem, não empírico |
| Eficiência da pesquisa, R | Intervenção de equidade | Beta(5,3) | Média≈0.63 | Pressuposto de modelagem, não empírico |

Todas as entradas da Tabela 4 são pressupostos de modelagem declarados, selecionados pelo autor, usados para caracterizar uma incerteza plausível para fins ilustrativos; nenhuma deriva de um estudo empírico da variabilidade real dos parâmetros. O código de geração completo está no S1 Appendix.

https://doi.org/10.1371/journal.pone.0359782.t004

SciELO Preprints - Este documento é um preprint e sua situação atual está disponível em: https://doi.org/10.1590/SciELOPreprints.18722



# 4. Resultados

## 4.1. Comportamento em casos extremos

No pior caso algébrico (A=0, E=0, C=$C_{max}$, I=1, P=0, R=0), GEAF′=0.0. No melhor caso algébrico (A=100, E=1, C=0, I=0, P=10, R=1), GEAF′=100.0. Valores de custo iguais ou superiores a $C_{max}$ produzem um componente de acessibilidade econômica idêntico (truncado no piso), o que impede o comportamento ilimitado da formulação original. O GEAF′ é monotonicamente crescente em A, E, P e R e monotonicamente decrescente em C e I, o que foi confirmado numericamente em todo o intervalo de entrada (S1 Appendix). Isso estabelece a faixa de saída e a direcionalidade do índice, nenhuma das quais estava definida na formulação original.

## 4.2. Análise de cenários

A Tabela 5 e a Fig 1 apresentam o GEAF′ para os sete cenários reconstruídos descritos na Tabela 3. O cenário de referência sem intervenção (S1), ancorado no preço de tabela verificado do Hemgenix ($3.5 milhões; CSL [5]) como ponto de partida ilustrativo, resulta em GEAF′=27.9, refletindo baixo acesso e alto custo e desigualdade. Os cenários progressivos de precificação escalonada e subsídio (S2, S3) elevam a pontuação para 58.1 e 77.2, respectivamente. O cenário de LMIC limitado pela infraestrutura (S4) permanece baixo (32.4) apesar de uma redução moderada do custo, porque o acesso e a desigualdade – e não apenas o custo – continuam a restringir o índice, de modo consistente com as conclusões de [23] sobre as lacunas de infraestrutura genômica nos LMIC. O cenário de alta renda totalmente otimizado (S7) atinge 86.5, o caso teto entre os cenários ilustrativos.

**Tabela 5. Pontuações do GEAF′ para os sete cenários reconstruídos.**

| Cenário | A | E | C | I | P | R | GEAF′ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| S1 | 20 | 0.6 | 3500 | 0.7 | 2 | 0.2 | 27.94 |
| S2 | 55 | 0.8 | 1750 | 0.45 | 6 | 0.4 | 58.14 |
| S3 | 75 | 0.9 | 700 | 0.25 | 8 | 0.6 | 77.25 |
| S4 | 30 | 0.65 | 3000 | 0.8 | 3 | 0.2 | 32.4 |
| S5 | 65 | 0.85 | 1200 | 0.35 | 7 | 0.55 | 68.63 |
| S6 | 60 | 0.8 | 2800 | 0.5 | 4 | 0.4 | 50.69 |
| S7 | 90 | 0.95 | 900 | 0.15 | 9 | 0.8 | 86.47 |

https://doi.org/10.1371/journal.pone.0359782.t005

SciELO Preprints - Este documento é um preprint e sua situação atual está disponível em: https://doi.org/10.1590/SciELOPreprints.18722



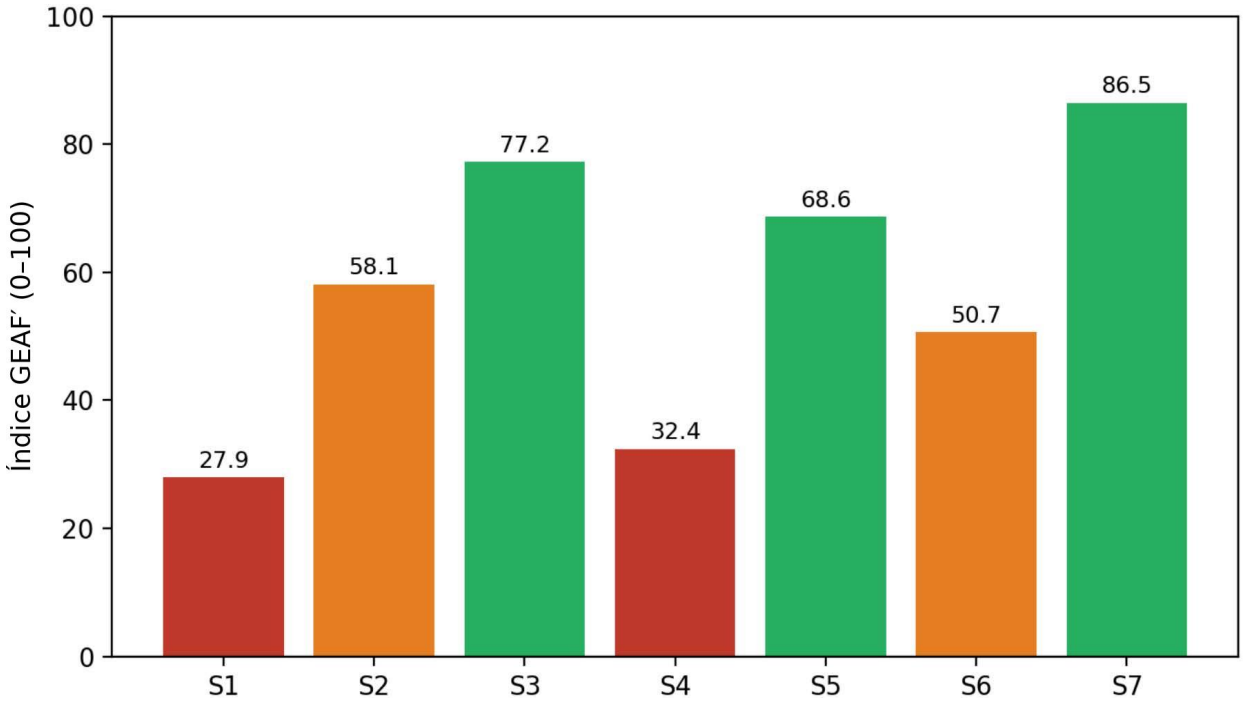



**Fig 1. Pontuações reconstruídas do GEAF′ em sete cenários ilustrativos (escala de 0-100; a cor indica a faixa baixa/moderada/alta apenas como referência visual, e não como limiar clínico ou de política validado).**
https://doi.org/10.1371/journal.pone.0359782.g001

Evitamos deliberadamente afirmar, como achado geral, um percentual específico de redução de custos (p. ex., um valor não respaldado de “até 70 %” proposto em uma versão anterior desta formulação). As reduções de custo incorporadas nos cenários S2-S3, S5 e S7 são pressupostos de modelagem declarados, usados para ilustrar como o GEAF′ responde a entradas relevantes para políticas, e não projeções empíricas do que qualquer política real alcançará. Qualquer alegação de redução de custos no mundo real precisaria ser derivada de um modelo econômico específico para uma terapia, um mercado e um instrumento de política determinados, o que está além do escopo deste artigo conceitual e é sinalizado na seção 5.5 (Limitações) como prioridade para trabalhos empíricos futuros.

### 4.3. Análise de sensibilidade univariada (de tornado)

A Tabela 6 e a Fig 2 apresentam os resultados da sensibilidade univariada para o cenário de referência (S1), variando cada parâmetro ±20 % e mantendo os demais fixos. O custo (C) produziu a maior oscilação no GEAF′ (5.5 pontos), seguido do fator de desigualdade (I, 4.7 pontos) e da conformidade ética (E, 4.0 pontos); o acesso (A), a força das políticas (P) e a eficiência da pesquisa (R) produziram oscilações menores e de igual magnitude (1.3 ponto cada), devido ao esquema simétrico de ponderação igual usado aqui. Esse ordenamento é consistente com a afirmação qualitativa da formulação original de que o custo e a desigualdade são as principais barreiras de equidade, mas agora é derivado de um modelo dimensionalmente coerente, e não de uma fórmula reconhecidamente ad hoc.

SciELO Preprints - Este documento é um preprint e sua situação atual está disponível em: https://doi.org/10.1590/SciELOPreprints.18722



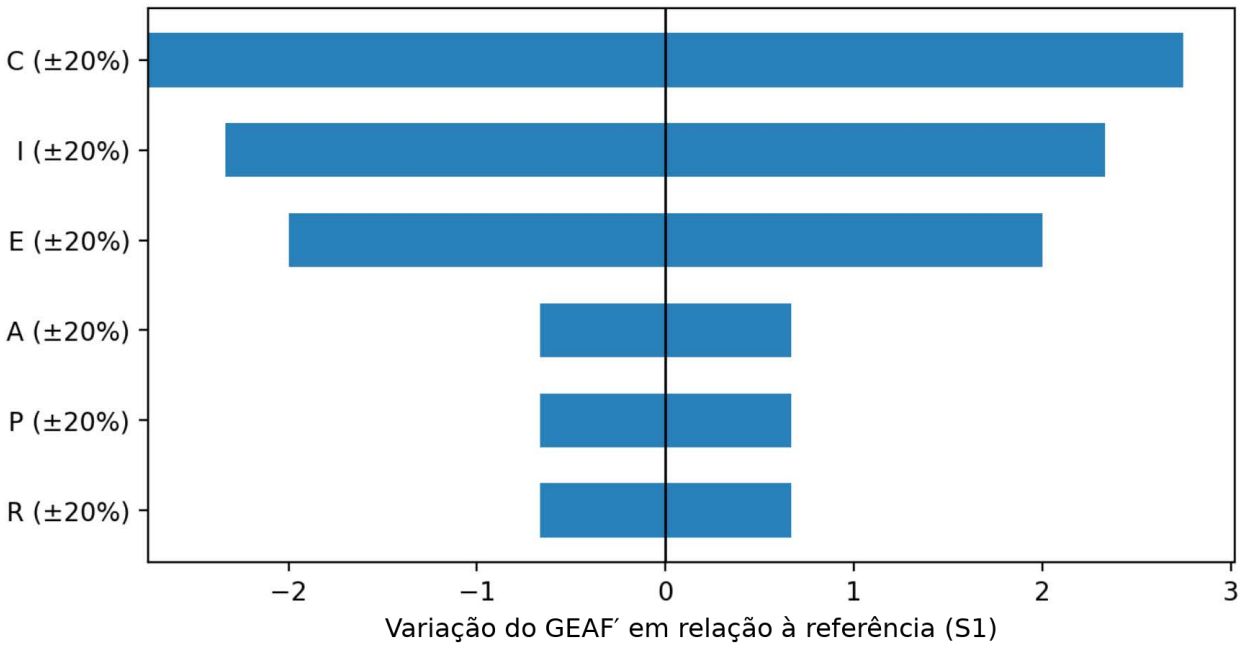



**Fig 2. Análise de sensibilidade univariada (de tornado), cenário de referência (S1).**
https://doi.org/10.1371/journal.pone.0359782.g002

**Tabela 6. Resultados da análise de sensibilidade univariada, cenário de referência (S1), variação de ±20 %.**

| Parâmetro | GEAF′ (entrada baixa) | GEAF′ (entrada alta) | Oscilação absoluta |
|---|---|---|---|
| Custo (C) | 30.7 | 25.2 | 5.5 |
| Desigualdade (I) | 30.3 | 25.6 | 4.7 |
| Conformidade ética (E) | 25.9 | 29.9 | 4.0 |
| Acesso (A) | 27.3 | 28.6 | 1.3 |
| Força das políticas (P) | 27.3 | 28.6 | 1.3 |
| Eficiência da pesquisa (R) | 27.3 | 28.6 | 1.3 |

https://doi.org/10.1371/journal.pone.0359782.t006

### 4.4. Análise de sensibilidade bivariada

A Fig 3 mostra o GEAF como função conjunta do custo (C) e do fator de desigualdade (I), com o acesso, a conformidade ética, a força das políticas e a eficiência da pesquisa fixados nos valores do Cenário 1. Os dois parâmetros combinam-se de forma aditiva na fórmula reconstruída (a especificação atual não inclui nenhum termo de interação), produzindo contornos suaves e monotônicos, em vez das mudanças abruptas de sinal possíveis sob a estrutura de divisão da fórmula original. A Fig 4 mostra a superfície correspondente de acesso (A) × custo (C).

Como o GEAF′ é construído como uma média aritmética com pesos iguais de componentes normalizados, a agregação é compensatória por concepção: com pesos iguais, um dado aumento em um componente normalizado (por exemplo, $C_n$) pode compensar exatamente uma diminuição de igual tamanho em outro (por exemplo, $A_n$), um a um, pois cada um contribui com o mesmo peso (1/6) para o total. Essa é uma propriedade matematicamente exata e esperada de um índice composto de média aritmética, e não um defeito, mas tem uma implicação substantiva que vale a pena declarar com clareza: sob a especificação atual de pesos iguais, ganhos suficientemente grandes de acessibilidade econômica podem compensar numericamente um acesso muito baixo no índice (e vice-versa), porque a agregação não penaliza um valor extremamente baixo em um componente além de seu peso fixo de 1/6. Se a redução de custos deve ser tratada como plenamente capaz de substituir um déficit de acesso (ou um déficit de conformidade ética) dessa maneira é uma questão normativa e de política, e não matemática; a versão atual do GEAF′ não a resolve, e a Tabela 8 lista essa escolha de agregação compensatória versus não compensatória como uma limitação explícita e uma via para

SciELO Preprints - Este documento é um preprint e sua situação atual está disponível em: https://doi.org/10.1590/SciELOPreprints.18722



trabalhos futuros (p. ex., poderia ser introduzido um piso de componente mínimo ou um piso multiplicativo se um comportamento não compensatório for considerado mais apropriado para uma aplicação de política específica).

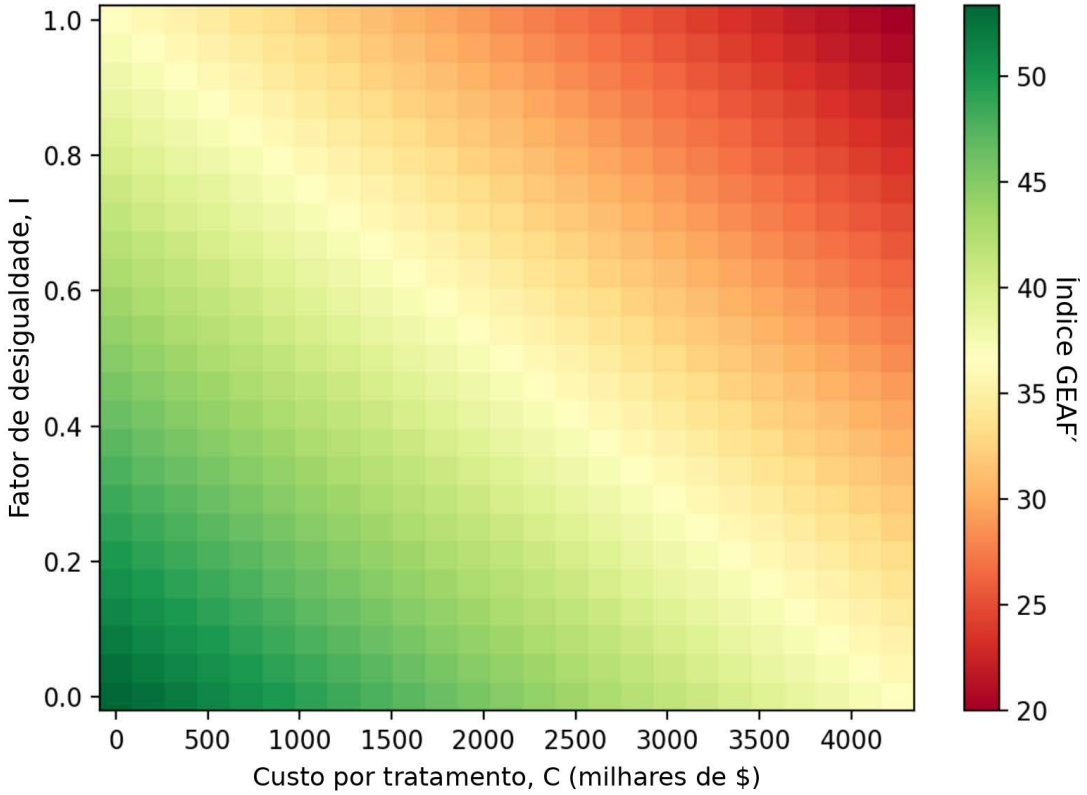



**Fig 3. Sensibilidade bivariada: custo (C) × desigualdade (I); demais parâmetros fixados nos valores do Cenário 1.**
https://doi.org/10.1371/journal.pone.0359782.g003

SciELO Preprints - Este documento é um preprint e sua situação atual está disponível em: https://doi.org/10.1590/SciELOPreprints.18722



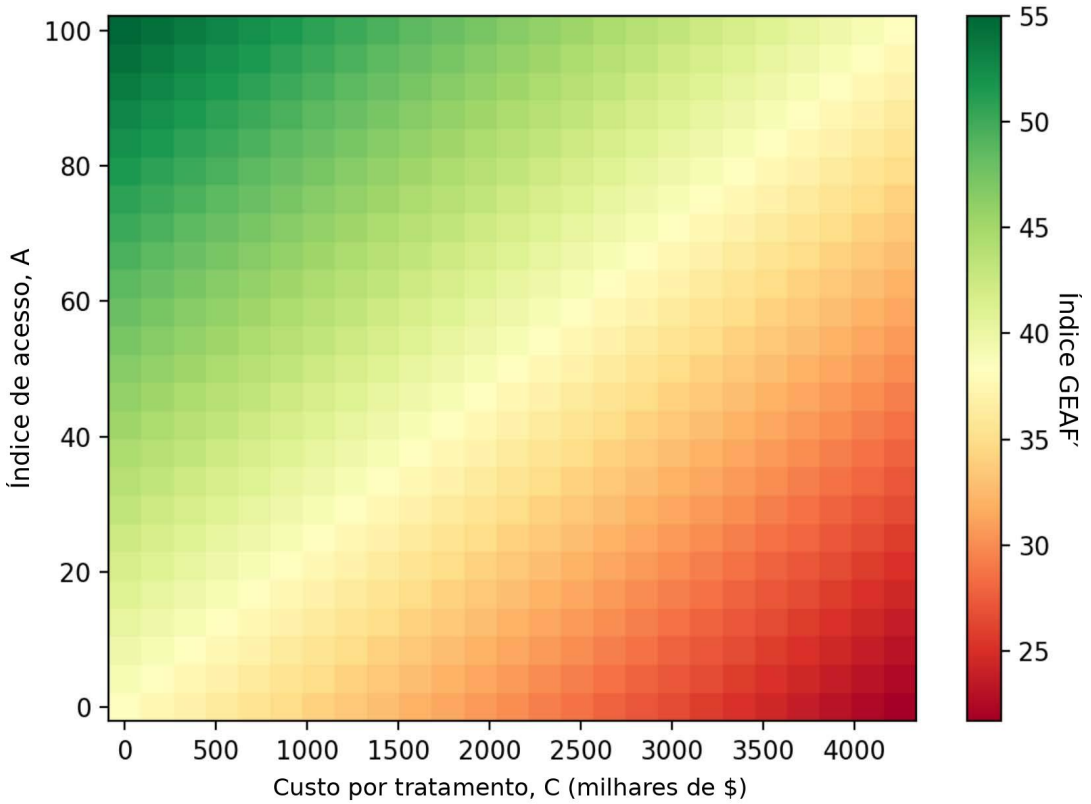



**Fig 4. Sensibilidade bivariada: acesso (A) × custo (C); demais parâmetros fixados nos valores do Cenário 1.**
https://doi.org/10.1371/journal.pone.0359782.g004

### 4.5. Análise de sensibilidade probabilística (Monte Carlo)

A Tabela 4 (Métodos) documenta as distribuições utilizadas. Sob o regime de incerteza de referência/sem intervenção (10,000 iterações, semente=20260907), o GEAF′ teve média de 32.6 (mediana 32.5; intervalo de 90 %, percentis 5 a 95, aproximadamente 22.9-42.9). Sob o regime de incerteza de intervenção de equidade, o GEAF′ teve média de 72.4 (mediana 72.6; intervalo de 90 % de aproximadamente 62.9-81.1). As duas distribuições não se sobrepuseram dentro das faixas de parâmetros simuladas (Fig 5), o que indica que a separação qualitativa entre os cenários “sem intervenção” e “intervenção de equidade” é robusta às distribuições de entrada específicas usadas aqui, embora os próprios intervalos numéricos dependam dos pressupostos distribucionais declarados e não empíricos da Tabela 4 e não devam ser lidos como intervalos de confiança em torno de uma quantidade medida do mundo real. Esses números exatos são reproduzidos pelo código do S1 Appendix.

SciELO Preprints - Este documento é um preprint e sua situação atual está disponível em: https://doi.org/10.1590/SciELOPreprints.18722



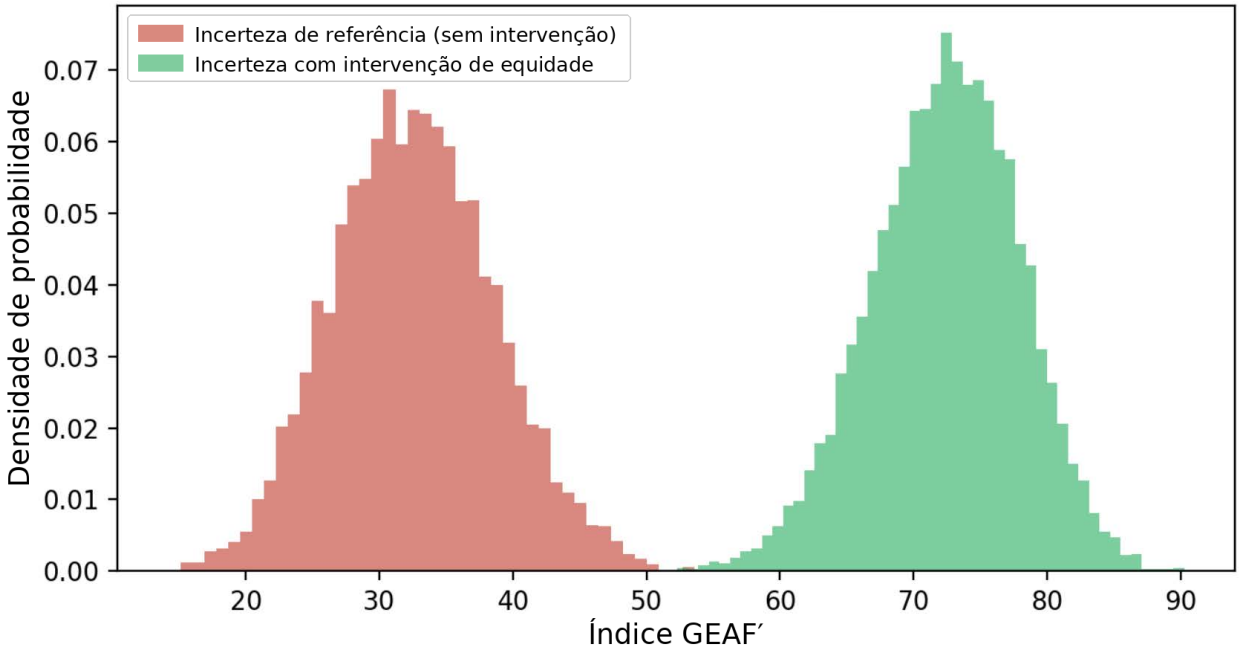



**Fig 5. Análise de sensibilidade probabilística de Monte Carlo (10,000 iterações por regime de incerteza).**
https://doi.org/10.1371/journal.pone.0359782.g005

### 4.6. Comparação com as estruturas existentes

A Tabela 7 posiciona conceitualmente o GEAF′ em relação às estruturas estabelecidas de custo-efetividade e de ponderação da equidade. Não tentamos uma comparação empírica direta de GEAF′ versus ICER em um conjunto de dados real compartilhado, porque não foi identificado nenhum conjunto de dados publicamente disponível que relate parâmetros de acesso, conformidade ética, desigualdade, força das políticas e eficiência da pesquisa juntamente com uma ICER convencional para o mesmo par terapia-jurisdição; fabricar tal comparação distorceria o estado das evidências. Isso é declarado como uma limitação explícita, e não apresentado como uma análise concluída [30].

SciELO Preprints - Este documento é um preprint e sua situação atual está disponível em: https://doi.org/10.1590/SciELOPreprints.18722



**Tabela 7. Comparação conceitual do GEAF′ com as estruturas existentes de custo-efetividade e de equidade.**

| Estrutura | Objetivo principal | Custo | Acesso | Desigualdade distributiva | Ética | Força das políticas | Pontos fortes | Limitações | Relação com o GEAF′ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ICER (razão de custo-efetividade incremental) | Relação custo-benefício por unidade de ganho em saúde | Sim | Não (implicitamente, por meio do limiar de disposição a pagar) | Não | Não | Não | Amplamente utilizada, bem compreendida pelos pagadores | Ignora a distribuição do benefício; unidimensional | O GEAF′ acrescenta termos explícitos de equidade/ética/acesso que a ICER omite |
| HTA baseada em QALY/DALY | Quantificação do ganho em saúde | Indireto | Não | Não | Não | Não | Unidade de desfecho padronizada | Não captura as dimensões de acesso ou de conformidade ética | Complementar; o GEAF′ não substitui a mensuração de QALY/DALY |
| Análise de custo-efetividade distributiva (DCEA) | Custo-efetividade ponderada pela equidade | Sim | Parcial | Sim | Não | Não | Incorpora formalmente pesos de equidade [29] | Exige dados detalhados de subgrupos; complexa de implementar | Estrutura existente conceitualmente mais próxima; o GEAF′ é uma alternativa composta mais simples, e não um substituto de uma DCEA completa |
| Análise de custo-efetividade estendida (ECEA) | Acrescenta uma dimensão de proteção contra o risco financeiro à CEA | Sim | Parcial | Sim | Não | Não | Captura o risco de gastos catastróficos em saúde | Intensiva em dados; não específica da genômica | Perspectiva de equidade complementar; não incorporada na versão atual do GEAF′ |
| Estruturas de avaliação da equidade em saúde da OMS (WHO) | Monitoramento da equidade em nível populacional | Não (tipicamente) | Sim | Sim | Não | Não | Relevantes para políticas, reconhecidas internacionalmente | Não é um único índice composto quantitativo | O GEAF′ operacionaliza alguns conceitos de equidade da OMS como um índice de comparação de cenários |
| GEAF′ (este artigo) | Índice composto de cenários de políticas para terapias genômicas/regenerativas | Sim | Sim | Sim | Sim | Sim | Transparente, limitado, reprodutível, com termos explícitos de ética/políticas | Ainda não calibrado nem validado empiricamente; a ponderação igual é um pressuposto declarado | – |

https://doi.org/10.1371/journal.pone.0359782.t007

SciELO Preprints - Este documento é um preprint e sua situação atual está disponível em: https://doi.org/10.1590/SciELOPreprints.18722



# 5. Discussão

## 5.1. Principais achados

A reconstrução do GEAF como um composto normalizado, com pesos iguais, de seis componentes em [0,1] resolve defeitos matemáticos específicos da formulação original: o índice é agora dimensionalmente consistente, limitado em [0,100] e monotônico em cada entrada, e seu comportamento sob análise de sensibilidade univariada, bivariada e probabilística é bem definido e reprodutível. Em cenários ilustrativos ancorados na literatura citada sobre preços reais, o GEAF′ separa uma referência sem intervenção (27.9) de um cenário de política de equidade totalmente otimizado (86.5), com o custo e a desigualdade distributiva identificados como os dois maiores determinantes de parâmetro único em condições de referência – um achado consistente com a narrativa qualitativa da formulação original sobre o custo e a desigualdade como principais barreiras de equidade, mas agora derivado independentemente dela.

## 5.2. Relação com as estruturas existentes

O GEAF′ é mais bem entendido como um complemento leve e transparente – e não como um substituto – dos métodos estabelecidos de avaliação de tecnologias em saúde, como a avaliação baseada em ICER e a análise de custo-efetividade distributiva (DCEA) [31,32]. Sua vantagem comparativa é combinar termos de acesso, conformidade ética e capacidade de política/pesquisa que as estruturas convencionais de CEA/ICER não representam, em uma forma simples o bastante para ser calculada sem software especializado; sua desvantagem comparativa é que, diferentemente da DCEA, ele não modela (em sua forma atual) explicitamente curvas de utilidade, custo de oportunidade ou restrições orçamentárias. Não alegamos que o GEAF′ supere a DCEA ou a análise baseada em ICER; a Tabela 7 o posiciona ocupando um nicho diferente e complementar, voltado à comparação rápida e transparente de cenários, e não à otimização formal da alocação de recursos.

## 5.3. Implicações éticas e de políticas

Se fosse desenvolvido mais a fundo e calibrado empiricamente, um índice desse tipo poderia oferecer aos formuladores de políticas uma forma transparente de comparar como instrumentos alternativos de precificação, subsídio ou regulação devem afetar conjuntamente o acesso, o ônus de custo, a equidade distributiva e as metas declaradas de conformidade ética para uma terapia específica em um contexto específico. Enfatizamos “se desenvolvido mais a fundo e calibrado empiricamente”: em sua forma atual de cenários ilustrativos, o GEAF′ é uma demonstração de uma estrutura matematicamente coerente, e não uma ferramenta de decisão validada, e não deve ser usado para justificar uma decisão específica de precificação ou reembolso sem calibração empírica prévia de A, E, I, P e R com dados reais da terapia e da jurisdição em questão. O componente de conformidade ética (E), em particular, reduz a um único número uma área genuinamente controversa da filosofia moral (a beneficência procriativa versus as objeções deontológicas ao aprimoramento; visões contestadas sobre o status moral do embrião); tratamos isso explicitamente como uma simplificação normativa estruturada, útil para a comparação de cenários, e não como uma alegação de que o raciocínio ético possa ser plenamente capturado numericamente.

## 5.4. Pontos fortes

Os principais pontos fortes do GEAF′ conforme reconstruído aqui são: (i) a plena reprodutibilidade, pois cada número deste manuscrito é gerado por código disponibilizado abertamente, e não por aritmética manual; (ii) a separação explícita, em cada tabela, dos parâmetros de estimativas publicadas e dos parâmetros de pressupostos ilustrativos; (iii) uma análise sistemática de sensibilidade e de Monte Carlo, em vez de uma única verificação do custo com ±20 %; e (iv) a remoção de afirmações quantitativas (p. ex., um valor de redução de custos de 70 % proposto anteriormente e médias globais projetadas para 2035) que não podiam ser rastreadas até uma derivação de apoio específica.

## 5.5. Limitações

# 6. Conclusão

Este artigo reconstrói o Genomic Equity Accessibility Framework, passando de uma expressão dimensionalmente inconsistente e ilimitada para um índice composto normalizado, limitado e monotônico (GEAF′), construído sobre a teoria da utilidade multiatributo, e o submete a testes de sensibilidade de casos extremos, univariados, bivariados e de Monte Carlo. Aplicado a sete cenários ilustrativos cujas entradas de custo estão ancoradas na literatura sobre preços

SciELO Preprints - Este documento é um preprint e sua situação atual está disponível em: https://doi.org/10.1590/SciELOPreprints.18722



reais, o GEAF′ distingue claramente entre configurações de políticas de baixa e de alta equidade, de maneira transparente e reprodutível. Isso é apresentado como uma contribuição metodológica e conceitual: o GEAF′ não foi calibrado empiricamente nem validado com dados de desfechos do mundo real, as afirmações quantitativas sem respaldo (incluindo um valor de redução de custos de 70 % proposto anteriormente e projeções de longo prazo) foram removidas em vez de mantidas sem sustentação, e uma agenda específica de validação empírica é apresentada na Tabela 8 como o passo seguinte necessário antes que o GEAF′ possa subsidiar decisões reais de avaliação de tecnologias em saúde ou de alocação de recursos.

**Tabela 8. Limitações, sua importância e mitigação futura.**

| Limitação | Importância para a interpretação | Mitigação proposta/trabalhos futuros |
|---|---|---|
| Nenhuma calibração empírica de A, E, I, P ou R com dados reais de acesso, conformidade ética ou desigualdade para qualquer terapia/jurisdição nomeada | Alta – as pontuações devem ser lidas como ilustrativas, e não preditivas, até serem calibradas | Estudo prospectivo de calibração usando dados de cobertura da OMS (WHO)/de agências de HTA, uma rubrica definida de conformidade ética baseada na ISSCR e índices de concentração em nível de país |
| A ponderação igual (1/6 cada) é um padrão de modelagem, e não um esquema de ponderação derivado empírica ou normativamente | Moderada – pesos alternativos alterariam as classificações relativas dos cenários, embora não a direção qualitativa do efeito de cada parâmetro | Análise de decisão multicritério ou experimento de escolha discreta com pacientes, clínicos e pagadores para derivar pesos empiricamente fundamentados |
| O teto de normalização do custo ($C_{max}$=$4.25M, ancorado no preço de tabela verificado do Lenmeldy) fixa a escala de acessibilidade econômica, mas é uma escolha de modelagem, e não uma estimativa empírica de um preço típico ou máximo sustentável | Moderada – desloca a escala absoluta (não a relativa) do componente de acessibilidade econômica; uma âncora verificada diferente (p. ex., uma terapia aprovada de preço mais baixo ou mais alto) deslocaria todas as pontuações do GEAF′ neste manuscrito | Análise de sensibilidade com valores alternativos de $C_{max}$; dados empíricos de distribuição de preços de terapias gênicas aprovadas |
| A agregação por média aritmética com pesos iguais é compensatória por construção: um ganho suficientemente grande em um componente normalizado pode compensar numericamente um déficit grande em outro (seção 4.4), o que pode nem sempre ser normativamente desejável (p. ex., um acesso muito baixo compensado por alta acessibilidade econômica) | Moderada – afeta a interpretação de cenários com um valor extremo em um único componente; não afeta a correção das pontuações relatadas | Avaliar regras de agregação alternativas não compensatórias ou parcialmente compensatórias (p. ex., pisos de componente mínimo, termos multiplicativos) quando houver subsídios das partes interessadas sobre as trocas aceitáveis |
| Nenhuma comparação empírica direta com a ICER em um conjunto de dados compartilhado foi realizada | Moderada – a comparação da Tabela 7 é conceitual, e não demonstrada empiricamente | Identificar ou construir um conjunto de dados que relate tanto a ICER quanto os componentes do GEAF′ para os mesmos pares terapia-jurisdição |
| As magnitudes de redução de custos dos cenários (p. ex., 50 %, 80 %) são pressupostos ilustrativos, não derivados de um modelo econômico específico de qualquer instrumento de política nomeado | Moderada – os resultados não devem ser lidos como previsões de redução de custos alcançável | Modelagem econômica específica da terapia e do mercado para precificação escalonada, pool de patentes (*patent pooling*) ou mecanismos de subsídio |
| O modelo atualmente combina os componentes de forma aditiva, sem termos de interação; a dinâmica real da equidade pode envolver efeitos de limiar ou de interação (p. ex., uma redução de custo abaixo de um limiar que desbloqueia subitamente o acesso) | Baixa a moderada - pode subestimar algumas não linearidades do mundo real | Explorar funções de agregação alternativas (p. ex., termos multiplicativos ou de limiar) quando houver dados empíricos para justificá-las |

SciELO Preprints - Este documento é um preprint e sua situação atual está disponível em: https://doi.org/10.1590/SciELOPreprints.18722



| Limitação | Importância para a interpretação | Mitigação proposta/trabalhos futuros |
|---|---|---|
| O componente de conformidade ética (E) representa numericamente um domínio de filosofia moral controversa | Conceitual – inerente a qualquer tentativa de quantificar a ética | Discussão qualitativa explícita (seção 5.3); E deve ser interpretado como um indicador estruturado de conformidade/processo, e não como um veredito moral |

https://doi.org/10.1371/journal.pone.0359782.t008

## Informações suplementares (Supporting information)

**S1 Appendix. Reproducible Analysis Code (Código de análise reprodutível).** Código de análise completo usado para gerar os cálculos do GEAF′, os resultados dos cenários, as análises de sensibilidade e as simulações de Monte Carlo relatados no manuscrito. (DOCX)

## Agradecimentos (Acknowledgments)

O autor agradece ao corpo docente e aos mentores da Strayer University, incluindo a Dra. Robin Turner, pela orientação durante o desenvolvimento deste trabalho, e reconhece a ampla literatura científica e de políticas da ISSCR, da OMS (WHO) e da comunidade de economia da saúde que o informou. O autor é membro de várias sociedades profissionais (American Association for Cancer Research; European Association for Cancer Research; Association for Public Policy Analysis & Management; Association for Computing Machinery; American Society of Pharmacognosy); essas filiações são divulgadas aqui por transparência e não constituem vínculos de pesquisa para este estudo. O autor também dirige a David Oloche Foundation, organização filantrópica sem relação com o financiamento ou o conteúdo deste estudo. O papel do autor como fundador da Eloi Holding, Inc. e o fornecimento, por essa entidade, de apoio financeiro parcial a este trabalho são divulgados na Declaração de financiamento e na seção de Conflitos de interesse acima. Ferramentas de IA generativa foram usadas para auxiliar na organização do manuscrito e no apoio à modelagem durante a reconstrução da fórmula do GEAF′, bem como na revisão linguística. Todos os resultados quantitativos relatados neste manuscrito foram gerados pelo código executável Python/NumPy fornecido no S1 Appendix, e não por texto generativo não verificado. O autor revisou e verificou todas as análises, interpretações e conclusões e assume plena responsabilidade pelo manuscrito final.

## Contribuições dos autores (Author contributions)

**Conceituação (Conceptualization):** Peter Oloche David.

**Curadoria de dados (Data curation):** Peter Oloche David.

**Análise formal (Formal analysis):** Peter Oloche David.

**Obtenção de financiamento (Funding acquisition):** Peter Oloche David.

**Investigação (Investigation):** Peter Oloche David.

**Metodologia (Methodology):** Peter Oloche David.

**Administração do projeto (Project administration):** Peter Oloche David.

**Recursos (Resources):** Peter Oloche David.

**Software (Software):** Peter Oloche David.

**Supervisão (Supervision):** Peter Oloche David.

**Validação (Validation):** Peter Oloche David.

**Visualização (Visualization):** Peter Oloche David.

**Escrita – rascunho original (Writing – original draft):** Peter Oloche David.

**Escrita – revisão e edição (Writing – review & editing):** Peter Oloche David.

## Referências (References)

*A lista de referências é reproduzida de forma idêntica à do artigo original publicado (títulos, periódicos, anos, volumes, páginas, DOI, URL e PMID), sem tradução nem modificação.*

SciELO Preprints - Este documento é um preprint e sua situação atual está disponível em: https://doi.org/10.1590/SciELOPreprints.18722




1. Munung NS, Nnodu OE, Moru PO, Kalu AA, Impouma B, Treadwell MJ, et al. Looking ahead: ethical and social challenges of somatic gene therapy for sickle cell disease in Africa. Gene Ther. 2024;31(5–6):202–8. https://doi.org/10.1038/s41434-023-00429-7 PMID: 38012299
2. Vertex Pharmaceuticals, CRISPR Therapeutics. Casgevy (exagamglogene autotemcel): US list price of $2.2 million announced upon FDA approval. https://www.vertexpharmaceuticals.com/casgevy-us-list-price-announced. 2023.
3. Orchard Therapeutics. Lenmeldy (atidarsagene autotemcel): US wholesale acquisition cost announcement of $4.25 million. 2024.
4. bluebird b i o. Lyfgenia (lovotibeglogene autotemcel): US list price announcement. https://www.bluebirdbio.com. 2023.
5. CSL Behring. Hemgenix (etranacogene dezaparvovec): US wholesale acquisition cost announcement. 2022.
6. Conti RM, Nguyen TA, Athey S. Projected spending on gene therapies in the United States: 2024-2030. JAMA Health Forum. 2025;6(1):e244567.
7. Garrison LP, Jiao B, Dabbous O. Real-world evidence of gene therapy access and outcomes in Europe and the United States. Mol Ther. 2023;31(6):1678–91.
8. Guidelines for Stem Cell Research and Clinical Translation, Targeted Update. International Society for Stem Cell Research. 2025. https://www.isscr.org/guidelines
9. Cartagena Protocol on Biosafety to the Convention on Biological Diversity. Montreal, 29 January 2000. United Nations Treaty Series. 2003;2226:208.
10. Baltimore D, Berg P, Botchan M, Carroll D, Charo RA, Church G, et al. Biotechnology. A prudent path forward for genomic engineering and germline gene modification. Science. 2015;348(6230):36–8. https://doi.org/10.1126/science.aab1028 PMID: 25791083
11. Savulescu J. Procreative beneficence: why we should select the best children. Bioethics. 2001;15(5–6):413–26. https://doi.org/10.1111/1467-8519.00251 PMID: 12058767
12. Brokowski C. Do CRISPR germline editing and artificial gametogenesis need a regulatory framework?. CRISPR J. 2018;1(3):1–10.
13. Cyranoski D, Reardon S. Chinese scientists genetically modify human embryos. Nature. 2015. https://doi.org/10.1038/nature.2015.17378
14. Greely HT. CRISPR People: The Science and Ethics of Editing Humans. MIT Press. 2021.
15. Rivron NC, Martinez Arias A, Pera MF, Moris N, M'hamdi HI. An ethical framework for human embryology with embryo models. Cell. 2023;186(17):3548–57. https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.07.028 PMID: 37595564
16. International Society for Stem Cell Research. Guidelines for Stem Cell Research and Clinical Translation, Version 1.0. International Society for Stem Cell Research. 2021. https://www.isscr.org/guidelines
17. Australian Government Department of Health and Aged Care. National Health Genomics Policy Framework. 2025. https://www.health.gov.au
18. Thokala P, Devlin N, Marsh K. Multiple criteria decision analysis for health technology assessment: A review of the literature and future directions. Value Health. 2016;19(1):1–10.
19. Waters NR, Smith ML, Hruschka DJ. Mathematical modeling in health equity: applications to social determinants of health. Annual Review of Public Health. 2021;42:195–213.
20. World Health Organization. Human genomics in low- and middle-income countries: access, equity and innovation. WHO Press. 2022.
21. Asaria M, Griffin S, Cookson R. Inequality in the distribution of health care expenditure: evidence from the English NHS. Health Econ. 2019;28(10):1204–19.
22. Kanavos P, Mills M, Zhang A, Garau M. Access to innovative medicines in Europe: a review of tiered pricing and managed entry agreements. PharmacoEconomics. 2020;38(5):463–78.
23. World Health Organization. Human genomics technologies in clinical studies: the research landscape. World Health Organization. 2025. https://www.who.int
24. Centers for Medicare & Medicaid Services. Cell and Gene Therapy Access Model. https://www.cms.gov/priorities/innovation/innovation-models/cgt. 2024.
25. Claw KG, Anderson MZ, Begay RL, Tsosie KS, Fox K, Garrison NA, et al. A framework for enhancing ethical genomic research with Indigenous communities. Nat Commun. 2018;9(1):2957. https://doi.org/10.1038/s41467-018-05188-3 PMID: 30054469
26. H3Africa Consortium. Human heredity and health in Africa resources and data sharing. https://h3africa.org/. 2024.
27. Hudson M, Garrison NA, Sterling R, Caron NR, Fox K, Yracheta J, et al. Rights, interests and expectations: Indigenous perspectives on unrestricted access to genomic data. Nat Rev Genet. 2020;21(6):377–84. https://doi.org/10.1038/s41576-020-0228-x PMID: 32251390
28. World Health Organization. Principles for the ethical collection, access, use and sharing of human genomic data. World Health Organization. 2024. https://www.who.int
29. Cookson R, Griffin S, Norheim OF, Culyer AJ. Distributional cost-effectiveness analysis. Oxford University Press. 2017.
30. Goshua G, Calhoun C, Ito S, James LP, Luviano A, Krishnamurti L, et al. Distributional Cost-Effectiveness of Equity-Enhancing Gene Therapy in Sickle Cell Disease in the United States. Ann Intern Med. 2023;176(6):779–87. https://doi.org/10.7326/M22-3272 PMID: 37247420
31. Drummond M, Augustovski F, de Pouvourville G, Kalo Z. Challenges faced in transforming economic evaluation of orphan drugs: the case of gene therapies. Value Health. 2019;22(10):1157–63.
32. Towse A, Garrison LP, Pearson SD. Health technology assessment for gene therapies: Are our methods fit for purpose?. Value Health. 2023;26(5):1–10.

Este preprint foi submetido sob as seguintes condições:

- Os autores declaram que os necessários Termos de Consentimento Livre e Esclarecido de participantes ou pacientes na pesquisa foram obtidos e estão descritos no manuscrito, quando aplicável.
- Os autores declaram que a elaboração do manuscrito seguiu as normas éticas de comunicação científica.
- Os autores declaram que estão cientes que são os únicos responsáveis pelo conteúdo do preprint e que o depósito no SciELO Preprints não significa nenhum compromisso de parte do SciELO, exceto sua preservação e disseminação.
- Os autores declaram que os dados, aplicativos e outros conteúdos subjacentes ao manuscrito estão referenciados.
- O manuscrito depositado está no formato PDF.
- Os autores declaram que a pesquisa que deu origem ao manuscrito seguiu as boas práticas éticas e que as necessárias aprovações de comitês de ética de pesquisa, quando aplicável, estão descritas no manuscrito.
- Os autores declaram que uma vez que um manuscrito é postado no servidor SciELO Preprints, o mesmo só poderá ser retirado mediante pedido à Secretaria Editorial do SciELO Preprints, que afixará um aviso de retratação no seu lugar.
- Os autores concordam que o manuscrito aprovado será disponibilizado sob licença Creative Commons CC-BY.
- O autor submissor declara que as contribuições de todos os autores e declaração de conflito de interesses estão incluídas de maneira explícita e em seções específicas do manuscrito.
- Os autores declaram que o manuscrito não foi depositado e/ou disponibilizado previamente em outro servidor de preprints ou publicado em um periódico.
- Caso o manuscrito esteja em processo de avaliação ou sendo preparado para publicação mas ainda não publicado por um periódico, os autores declaram que receberam autorização do periódico para realizar este depósito.
- O autor submissor declara que todos os autores do manuscrito concordam com a submissão ao SciELO Preprints.